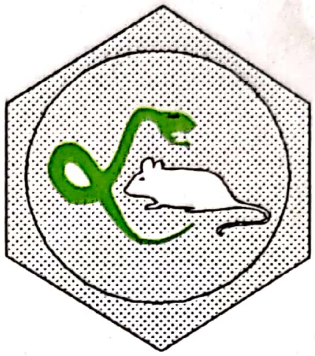
CĂTĂLINA ELENA LUPUŞORU



FARMACOLOGIE

* *

MOLDOVA
Iaşi — 1994

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIE

cu o prefaţă de ***Prof.Dr. SAVA DUMITRESCU***

Membru titular al Academiei de Ştiinţe Medicale

**

Scanned with OKEN Scanner

Profesorului meu, Dr. **Sava Dumitrescu**, *cu modestele mele mulţumiri pentru încrederea acordată în activitatea didactică şi de cercetare, în speranţa de a-i continua drumul cu demnitate.*

Scanned with OKEN Scanner

Mulţumiri prietenilor mei, studenţi în medicină: Călin-Comănescu Liliana, Cerbu Mihaela, Ghiciuc Cristina, Ghiciuc Camelia, Tumurug Eduard, Burculeţ Iulian, pentru culegerea şi prelucrarea pe calculator a materialului şi sprijinul moral în scrierea acestei cărţi.

Mulţumesc, de asemenea, studenţilor Strat Sorin, Bădilescu Laura, Asănache Doina, Negel Simona, Matei Toder, Mareş Cecilia, Barbu Nicoleta, Catrinari Doina, Drăgoi George, pentru ajutorul acordat.

Scanned with OKEN Scanner

VOLUMUL II:

MEDICAŢIA SÂNGELUI 368
Antianemice 368
Influenţarea farmacologică a tulburărilor hemostazei 380
Substituenţii de plasmă 411
DIURETICE ŞI ANTIDIURETICE 415
Diuretice 417
Antidiuretice 431
FARMACOLOGIA ELECTROLIŢILOR 433
TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL NEFROLITIAZELOR 442
FARMACOLOGIA APARATULUI DIGESTIV 444
Medicamente utilizate în boala peptică acidă 444
Medicamente stimulatoare ale motilităţii gastro-intestinale 458
Medicamente antiemetice 460
Substituenţi ai enzimelor digestive 463
Purgative 465
Medicamente antidiareice 471
Coleretice şi colagoge. Tratamentul medicamentos al litiazei biliare 473
Lipotrope şi hepatoprotectoare. Amoniofixatoare 477
Medicamente utilizate în tratamentul bolilor inflamatorii cronice 481
FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 483
Introducere 483
Miorelaxantele 490
Medicaţia sistemului extrapiramidal 501
ANESTEZICE LOCALE 511
MEDICAMENTE ANALGETICE, ANTIPIRETICE ŞI ANTIINFLAMATOARE 525
MEDICAŢIA GUTEI 548
ANALGETICE OPIOIDE (analgetice narcotice) 552
ANTITUSIVE ŞI EXPECTORANTE 563
SEDATIVE-HIPNOTICE 567
MEDICAŢIA STĂRILOR DE AGITAŢIE 593
ANTICONVULSIVANTE 596
ANESTEZICE GENERALE 618
MEDICAŢIA PREANESTEZICĂ 637
FARMACOLOGIA BOLILOR PSIHICE 637
MODIFICATORI AI STĂRII PSIHICE CONSUMAŢI ÎN SCOPURI NEMEDICALE (euforizante şi psihotomimetice) 671

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA SÂNGELUI

ANTIANEMICE

1. Medicamente folosite în anemiile feriprive (hipocrome, microcitare)

Acest grup de agenţi farmacologici activi corectează anemiile caracterizate printr-un deficit de fier. Tratamentul de bază este constituit de preparatele de fier, la care se mai adaugă, ca adjuvante, cuprul şi cobaltul.

1.1. Fierul este un oligoelement care se găseşte în organismul uman, în cantitate de aproximativ 4,5 g.

Surse de fier în organism:

- o mică cantitate este furnizată de aportul alimentar (1-2 mg);
- o mare parte este rezultată din catabolismul hemoglobinei (Hb).

Deficitul de fier din organism poate apare prin:

- aport insuficient de fier (mai rar);
- consum exagerat de fier (în boli infecţioase sau posthemoragic).

Baze farmacologice

Fierul formează nucleul inelului fier-porfirină al hem-ului, care se combină cu lanţurile disponibile de globină, formând proteina hemoglobinică (Hb). Structura Hb permite legarea reversibilă a O_2, realizând mecanismul critic pentru transportul de O_2 de la plămâni la alte ţesuturi, mecanism esenţial pentru oameni şi alte vertebrate. Deşi fierul este prezent şi în alte proteine importante fiziologic (mioglobina, citocromii, etc), cea mai mare parte este

Scanned with OKEN Scanner

conţinută în Hb, deci anemia este cea mai importantă trăsătură a deficitului de fier.

Farmacocinetică

Prin alimente se asigură un aport de fier de 18-20 mg, din care numai 10 % se absoarbe. Se absorb numai sărurile feroase. Deoarece în alimente fierul se găseşte mai mult sub formă ferică, este necesară reducerea sa. Acest fenomen se realizează la nivelul stomacului în prezenţa HCl. acidului ascorbic şi a proteinelor care acţionează prin grupările SH. În forma bivalentă fierul se combină la nivelul celulelor mucoasei gastrice şi intestinale cu apoferitina, transformând-o în feritină. Sub această formă trece în circulaţie unde este cedat unei globuline plasmatice, transferina, care îl vehiculează la organele hematopoetice. Astfel, în organism, fierul se găseşte sub 2 forme:

- fier funcţional, care intră în structura Hb (70 %), a mioglobinei (20 %) şi în diferite sisteme enzimatice (citocrom, catalaza, peroxidaza);
- fier de depozit, care intră în structura feritinei (în stare normală) şi hemosiderinei (când este în exces).

Eliminarea fierului din organism este foarte redusă şi se face prin bilă, fecale, urină şi la femei în timpul ciclului menstrual.

Acţiuni:

Principala acţiune generală a fierului este refacerea cantităţii de hemoglobină (Hb). Pentru fiecare gram de Hb sunt necesare 150 mg fier, ritmul de creştere maxim fiind de 0,2-0,3 g Hg la 100 ml zilnic. Este folosit apoi la refacerea depozitelor, pentru care sunt necesare încă 400 mg - 1 g fier.

Local, aplicat sub formă de săruri ferice, exercită acţiuni astringente, vasoconstrictivo-hemostatice, caustice (când concentraţia soluţiei este peste 5 %).

Efectele adverse sunt diferite ca frecvenţă şi gravitate, în funcţie de doză şi calea de administrare.

După preparatele administrate oral pot apare fenomene de iritaţie digestivă cu greţuri, vărsături, epigastralgii, colici, diaree sau constipaţie, când se fixează hidrogenul sulfurat (stimulant al peri-

Scanned with OKEN Scanner

staltismului intestinal). Prin formarea sulfurii de fier, fecalele capătă o culoare brună (a nu se confunda cu o melenă).

După administrarea parenterală, efectele adverse sunt mai serioase. Pot apare cefalee, congestia feţei (când se administrează i.v. rapid), sudoraţie, febră, artralgii, flebită locală. Injecţiile i.m. sunt dureroase, adesea însoţite de limfadenită regională şi uneori colorarea tegumentului în brun, necesitând injectarea profundă.

Intoxicaţia acută este mai rară la adulţi; apare mai ales la copii, după administrarea de sulfat feros, absorbţia fiind maximă prin mucoasa lezată. Apar fenomene digestive manifestate prin vărsături, diaree sanguinolentă, şoc, dispnee. Starea se poate agrava cu producerea de leziuni hepatice, acidoză metabolică şi comă.

Tratamentul intoxicaţiilor se face cu spălături gastrice, transfuzii de sânge, lichide fiziologice, şi tratament specific pentru chelarea fierului: EDTA (Edetamin) şi, mai specific, Deferoxamine (Desferol), produs de metabolism al ciupercii *Streptomyces pilosus*. Captează fierul medicamentos şi cel din feritină, hemosiderină, dar nu-l scoate pe cel din Hb citocrom.

Indicaţii:

Indicaţia principală este anemia hipocromă. Se poate administra şi preventiv, la sugari, la pubertate şi în sarcină.

Mod de administrare. Preparate. Doze.

A. Calea orală de administrare:

Se utilizează:

- compuşii bivalenţi, care se absorb mai bine la nivelul mucoasei duodenale şi sunt mai puţin iritanţi decât cei trivalenţi;
- compuşii organici, care prezintă o toleranţă digestivă mai bună decât cei anorganici, dar absorbţia este variabilă.

În anemia feriprivă (care necesită zilnic un aport de 50 mg fier), nu se va administra o cantitate mai mare de 100-200 mg/zi, divizat în 3-4 prize, pentru a evita efectele nedorite. Tratamentul se continuă până la normalizarea Hb (sub controlul laboratorului), completându-se apoi cu fierul alimentar. În scop profilactic, se administrează 30 mg fier/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate.Mod de administrare. Doze.

* **Sulfat feros** (conţine 20 % fier) - se administrează 100-300 mg x 3(4)/zi, după mese, în caşete.

Există tablete de **Sulfat feros hidratat** de 325 mg (65 mg fier elemental/tabletă). Se administrează oral, câte 1 tabletă x 3(4)/zi.

Tot pentru administrarea orală sunt şi tablete de **Sulfat feros uscat**, de 200 mg (65 mg fier elemental/tabletă). Se administrează în doză de 1 tabletă x 3(4)/zi.

* **Glutamat feros** (Glubifer®), conţine 21-22 % fier; se administrează în doză de 100 mg x 3(4)/zi, înainte sau în timpul mesei. Este mai bine tolerat digestiv.

* **Fumarat feros** (Ferronat®) - este un preparat organic, condiţionat sub formă de suspensie aromatizată, cu administrare orală, ce conţine fier elemental în proporţie de 33 % . Se administrează în doze de 1 linguriţă x 4(5)/zi; la copii, 1 linguriţă până la 4 linguriţe/zi, înainte sau după mese, în funcţie de toleranţa gastrică.

Fumaratul feros este condiţionat şi sub formă de:

- tablete de 200 mg (66 mg fier elemental/tabletă), care se administrează pe cale orală câte 1 tabletă x 3(4)/zi;
- tablete de 325 mg (106 mg fier elemental/tabletă), din care se administrează pe cale orală câte 1 tabletă x 2(3)/zi.

* **Gluconat feros** - se prezintă sub formă de tablete de 320 mg (37 mg fier elemental/tabletă), cu administrare orală, câte 1 tabletă x 3(4)/zi.

B. Calea injectabilă de administrare

Pe această cale, fierul se administrează sub formă de complexe coloidale neionizabile. Se foloseşte calea i.m. sau i.v..

Din circulaţie, complexele coloidale sunt vehiculate la splină şi ficat, unde fierul este desfăcut din complex şi eliberat treptat în circulaţie, de unde transferina îl vehiculează pentru a fi folosit la eritropoeză.

Calea parenterală este preferată în următoarele situaţii:

- când absorbţia orală este insuficientă;
- în imposibilitatea folosirii căii orale;

Scanned with OKEN Scanner

- când sunt sângerări continue sau intermitente, dar abundente, în care aportul digestiv este prea mic.

Doza se calculează în funcţie de deficitul de Hb (depăşirea unei doze parţiale poate declanşa fenomene adverse grave, iar depăşirea dozei totale provoacă hemosideroză).

Formula de calcul pentru stabilirea dozei totale este următoarea:

GREUTATEA CORPORALĂ (în kg) x DEFICITUL DE Hb x 0,66/50
(unde DEFICITUL DE Hb = Hb NORMALĂ - Hb PACIENTULUI)

Valoarea obţinută în formula de mai sus se împarte la 2 şi, astfel, se stabileşte numărul necesar de fiole din preparatul Dextriferon. Se injectează câte o fiolă la 2 zile sau câte 2 fiole x 2/săptămână, până la atingerea dozei totale calculate. Se recomandă determinarea Hb la intervale de aproximativ 5 zile. Într-o singură injecţie, nu se va depăşi doza de 1/4 fiolă la sugari sub 5 kg şi 1/2 fiolă la cei de 5-10 kg.

Preparatul cel mai folosit este **Dextriferon** (Fier polimaltozat®, Astrofer®, Ferrum Hausman®), un complex de hidroxid de fier cu dextrină, pentru injectare i.m..
Prezentare: fiole de 2 ml, cu 0,100 g Fe^{3+} sub formă de ferihidroxid polimaltozat în soluţie 5 %.

1.2. Cuprul - la om, nu s-au evidenţiat anemii prin carenţă de Cu, dar este un adjuvant important al fierului, favorizând utilizarea fierului pentru formarea Hb.
Cuprul intră în compoziţia citocromului A_3 (citocromoxidaza). Se foloseşte sub formă de Clorură cuproasă, 5-10 mg/zi.

1.3. Cobaltul - este un oligoelement care stimulează hematopoeza (secreţia de eritropoetină). Se foloseşte sub formă de **Clorură cobaltoasă**, p.o., având o absorbţie incompletă.

Preparatul **Neoanemovit®** conţine fier, cupru şi cobalt: fier gluconic, clorură cuproasă şi clorură de cobalt, în soluţie îndulcită.

Dozele folosite sunt, la adulţi, 1 linguriţă x 3(4)/zi, iar la copii, 1 linguriţă x 2(3)/zi

Scanned with OKEN Scanner

1.4. Alte medicamente adjuvante în tratamentul anemiilor feriprive:

- Vitamina C;
- Vitamina B_6 - coenzimă cu rol în stimularea producerii de hem;
- Vitamina B_2 - pentru corectarea deficitului de glutation-reductază; utilă în tratamentul anemiilor din infecţii grave.

2. Medicamente folosite în anemiile megaloblastice (macrocitare, impropriu numite hipercrome)

Anemiile megaloblastice sunt produse printr-un deficit în maturarea hematiilor. Aceste tulburări pot fi determinate de o lipsă în vitamina B_{12} (anemii Biermer) sau o lipsă de acid folic (anemii nebiermeriene). Tratamentul diferă după tipul de anemie.

2.1. Ciancobalamina, Vitamina B_{12}®, factor vitaminic din complexul B, are o structură porfirinică, asemănătoare hemoglobinei, având în loc de fier, cobalt care este legat de o grupare cian. Necesarul zilnic de vitamină este de 1-2 g, iar aportul alimentar zilnic este de aproximativ 5 g. Absorbţia din tubul digestiv se realizează prin 2 mecanisme:

- un mecanism activ, care este cel mai important, la nivelul ileonului;
- un mecanism pasiv, prin difuziune pasivă pe tot intestinul subţire, dacă se dau cantităţi foarte mari (3000 g).

În stomac, după eliberarea din legăturile peptidice (formă sub care se găseşte în alimente), se leagă de o glicoproteină secretată de celulele parietale ale mucoasei gastrice, factorul intrinsec al lui Castle, formând un complex care se absoarbe la nivelul ileonului. Acest transport transmembranar se efectuează printr-un proces activ în care un rol important au şi ionii de calciu. În sânge, vitamina B_{12} este preluată de o ß-globulină, transcobalamina, care o transportă la ficat, unde se acumulează în cea mai mare parte, iar cantităţi mai mici se acumulează în muşchii scheletici, măduvă, alte ţesuturi.

Eliminarea se face prin bilă şi foarte puţin prin urină. La nivelul intestinului o parte este reabsorbită (ciclul enterohepatic),

Scanned with OKEN Scanner

iar restul, ajuns în intestinul gros, este consumat de microorganisme. La biermerieni, care prezintă un deficit de factor intrinsec, eliminarea prin fecale este masivă.

Indicaţii ale Vitaminei B_{12}

Vitamina B_{12} are indicaţia majoră în anemia de tip Biermer, caracterizată printr-o serie de tulburări determinate de carenţa acestei vitamine, care nu se mai poate absorbi datorită insuficienţei secretorii în factor intrinsec. După administrarea vitaminei B_{12}, starea generală a bolnavului se ameliorează rapid, iar în 7-9 zile apare criza reticulocitară: aceasta este caracterizată prin creşterea numărului de reticulocite în sânge, restabilirea formei, culorii hematiilor, tulburările nervoase dispărând lent. Aceste efecte se obţin numai după administrarea parenterală.

Ca mecanism intim de acţiune, vitamina B_{12} intervine în multe procese metabolice:

- în anemia Biermer există o perturbare în sinteza dezoxiribonucleotidelor, necesare la rândul lor sintezei ADN-ului (lipsa ADN-ului duce la anomalii cromosomiale în precursorii eritroizi megaloblastici);
- vitamina B_{12} restabileşte raportul ADN/ARN, în favoarea ADN-ului, asigurând transformarea prin reducerea ribozonucleotizilor în formele dezoxi- corespunzătoare;
- vitamina B_{12} este un cofactor al conjugazelor acidului folic, participând la reacţia de formare a acidului tetrahidrofolic şi a congenerilor săi, cu rol în maturarea hematiilor;
- vitamina B_{12} catalizează reacţia metilmalonil-CoA mutazică (prin protejarea grupărilor tiolice) cu o importanţă deosebită în metabolismul lipidic. Această intervenţie explică perturbările ce survin în carenţa de vitamină B_{12} cu manifestări de polinevrite, leziuni ale cordoanelor posterioare ale măduvei spinării etc. Mai intervine în metabolismul lipidic prin catalizarea reacţiei de transmetilare care asigură sinteza metioninei din homocisteină, făcând disponibilă mai multă substanţă lipotropă. Prin aceste proprietăţi este utilă în tratamentul hepatopatiilor cronice şi în unele boli neurologice.

Reacţii adverse: practic lipsesc. Rareori, pot apare reacţii alergice.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare. Preparate. Doze.

* **Ciancobalamina** (Vitamina B_{12}®) se administrează pe cale i.m., în anemia biermeriană (pernicioasă, "distrugătoare"), 50-100 g/zi, în prima săptămână, apoi la 2 zile în a doua săptămână, şi o dată pe săptămână în următoarele 4 săptămâni. Doza de întreţinere este de 60-100 g injectată o dată pe lună. Tratamentul se individualizează.

* **Preparatele de ficat** acţionează prin conţinutul lor în vitamina B_{12}:

- **Neohepar**®, soluţie apoasă injectabilă cu extract hepatic purificat;
- **Rovitrat**®, soluţie apoasă injectabilă cu extract hepatic concentrat purificat.

Au inconvenientul că oferă cantităţi prea mici de ciancobalamină şi pot declanşa reacţii alergice.

2.2. Acidul folic (acidul pteroilglutamic) este alcătuit din 3 componente: un nucleu pteridinic, acid paraaminobenzoic şi acid glutamic. Organismul îl ia din alimente (spanac, vegetale foliate, ficat) unde se găseşte sub formă de complecşi, polimer de acid pteroilglutamic. La nivelul intestinului sunt desfăcuţi din aceste complexe sub influenţa conjugazelor, având drept cofactor ciancobalamina. Deficitul de acid folic apare în urma unui aport alimentar redus, în stări de malabsorbţie, în sarcină unde sunt necesare cantităţi crescute.

Indicaţii ale Acidului folic:

Forma activă este acidul folinic (acidul 5-formil-tetrahidrofolic) a cărei formare este catalizată de acidul ascorbic. Astfel, carenţa de vitamină C poate favoriza apariţia anemiei megaloblastice.

Rolul important al acidului folic este în sinteza bazelor purinice şi pirimidinice care alcătuiesc ADN (mai ales prin transferul formiatului), precum şi în biosinteza serinei, prolinei şi a altor aminoacizi. Astfel, eficacitatea acidului folic în anemia megaloblastică s-ar datora intervenţiei sale în metabolismul nucleoproteinelor. Prin aceste acţiuni este eficace în anemia nebiermeriană; poate fi util şi în cea biermeriană, prin corectarea simptomelor hematologice, dar

Scanned with OKEN Scanner

nu suprimă şi uneori chiar agravează fenomenele neurologice, deoarece nu intervine în metabolismul lipidic, precum vitamina B_{12}.

Indicaţia principală este în anemia megaloblastică nebiermeriană nutiţională, de sarcină, de malabsorbţie, sindromul megaloblastic al copiilor mici.

Mod de administrare. Doze.

Se administrează oral, 5-10 mg/zi şi apoi 2,5 mg ca doză de întreţinere.

Nu se asociază cu sulfamidele cărora le antagonizează efectul printr-un mecanism competitiv.

3. Factori de stimulare hematopoetică (Factorii de creştere hematopoetică)

Factorii de stimulare hematopoetică sunt homoni glicoproteici, care reglează proliferarea şi diferenţierea celulelor progenitoare hematopoetice în măduva osoasă. Aceşti factori au fost numiţi "factori stimulatori de colonii", deoarece ei pot stimula, "in vitro", creşterea diferitelor tipuri de celule progenitoare ale măduvei osoase. Au fost purificaţi şi clonaţi un număr de factori umani de stimulare hematopoetică şi, prin intermediul tehnologiilor de recombinare a ADN, au fost produşi în cantităţi suficiente pentru utilizarea lor clinică.

Au fost studiaţi următorii factori de stimulare hematopoetică:

- eritropoetina (EPO);
- factorul stimulator al coloniilor de granulocite (G-CSF);
- factorul stimulator al coloniilor de monocite-macrofage (M-CSF);
- factorul stimulator al coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF);
- interleukina-3 (IL-3).

Unii dintre aceşti factori acţionează asupra unor multiple tipuri de celule ţintă. Eritropoetina este utilizată în tratamentul anemiei din insuficienţa renală, iar G-CSF şi GM-CSF pentru a reduce perioada de granulocitopenie care urmează după chimioterapia

Scanned with OKEN Scanner

mielosupresivă sau după transplante autologe de măduvă osoasă, în neoplaziile nemieloide.

3.1. Eritropoetina

Eritropoetina (EPO) a fost primul factor uman de stimulare hematopoetică, izolat. A fost purificat întâi din urina pacienţilor cu anemie severă. Eritropoetina umană (α-epoetina) este produsă din celulele de mamifere, utilizând tehnologia recombinării ADN. Ea este un polipeptid de 165 aminoacizi, cu o greutate moleculară de aproximativ 30400.

Farmacocinetică, Doze.

După administrarea i.v., EPO are un timp de înjumătăţire de 4-13 ore, la pacienţii cu insuficienţă renală cronică. Cei mai mulţi dintre pacienţii trataţi pot menţine un hematocrit de 35 % sau mai mare, cu doze de 50-150 unităţi/kgc, i.v. sau s.c., de 3 ori pe săptămână.

EPO (Epoetin-alfa, Epogen, Procrit) este condiţionată în fiole de 2000, 3000, 4000 şi 10000 unităţi.

Sursele endogene de eritropoetină sînt rinichii şi ficatul. Celulele ţintă progenitoare sînt reprezentate de: CFU-E (unităţi formatoare de colonii, eritroide) şi late-BFU-E (unităţi tardive formatoare de celule B, eritroide). Nu acţionează asupra nici unui tip de celule mature.

Farmacodinamie:

EPO stimulează proliferarea şi diferenţierea celulelor precursoare eritroide compromise ("CFU-E", "late-BFU-E"), în măduva osoasă, conducând la creşterea producţiei de elemente figurate roşii.

În insuficienţa renală cronică, apare frecvent anemia, care este însoţită de nivele scăzute ale EPO în plasmă, deoarece rinichiul este sursa majoră a eritropoetinei la adult. La aceşti pacienţi, EPO recombinat creşte puternic hemoglobina şi hematocritul şi, de obicei, înlătură necesitatea transfuziilor.

În cele mai multe cazuri, se observă o creştere a numărului de reticulocite, după 10 zile de tratament şi o creştere a hematocritului după 2-6 săptămâni de tratament.

631.130

BIBLIOTECA JUDEŢEANĂ „GH. ASACHI" IAŞI

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

a. Anemii asociate cu nivele normale sau crescute ale eritropoetinei endogene:

- anemiile din bolile inflamatorii cronice;
- mielodisplazia;
- mielofibrozele:
- mielomul multiplu;
- alte stări de insuficienţă a măduvei osoase.

b. Anemiile produse după tratamentul cu Zidovudin al infecţiei cu HIV;

c. După flebotomii (când este colectat preoperator sânge autolog), pentru a accelera eritropoeza.

Efecte adverse:

Cele mai frecvente efecte adverse sunt asociate cu o creştere a masei de elemente figurate roşii, cum ar fi: hipertensiunea şi fenomenele trombotice. Aceste efecte pot fi minimalizate prin creşterea lentă a hematocritului şi tratarea hipertensiunii după caz. Reacţiile alergice au fost rar întâlnite şi de intensitate medie.

3.2. Factorii de stimulare mieloidă

Factorii de stimulare mieloidă sunt mai puţin cunoscuţi decît EPO. Factorii umani G-CSF şi GM-CSF au fost purificaţi din culturi de linii celulare umane, iar factorul M-CSF din urină.

Factorii G-CSF şi M-CSF sunt factori stimulatori, cu specificitate de specie, care determină proliferarea şi diferenţierea progenitorilor deja compromişi din grupele neutrofilelor şi, respectiv, monocitelor-macrofagelor.

GM-CSF şi IL-3 sunt factori stimulatori hematopoetici multipotenţiali, care stimulează proliferarea şi diferenţierea celulelor progenitoare precoce şi tardive ale granulocitelor (CFU-GEMM, CFU-G, CFU-M şi CFU-E_0), ca şi a celulelor progenitoare precoce eritroide (BFU-E) şi a progenitoarelor megacariocitelor. Aceşti factori stimulatori precoci, potenţează acţiunea factorilor stimulatori tardivi G-CSF, M-CSF şi EPO. Atât factorii stimulatori mieloizi precoce, cât şi cei tardivi, au, de asemenea, efecte directe pe celulele ţintă mature din sânge, stimulând funcţia neutrofilelor şi

monocitelor, inclusiv funcţia lor de fagocitoză a bacteriilor şi funcţia citotoxică, bactericidă.

Factorii G-CSF şi GM-CSF au efecte favorabile la pacienţi cu neutropenie, după chimioterapie sau după transplante de măduvă osoasă şi la pacienţi cu mielodisplazie, anemie aplastică, neutropenie congenitală, neutropenie ciclică, infecţii cu HIV, leucopenia indusă de Zidovudin şi alte tipuri de neutropenii. Cei mai mulţi dintre pacienţi răspund cu o creştere promptă şi, uneori, "dramatică" a numărului de granulocite şi, în unele cazuri, aceasta determină o scădere a numărului de infecţii. Numai o mică proporţie dintre pacienţii trataţi cu GM-CSF, răspund printr-o creştere a hematocritului sau a numărului plachetelor. G-CSF (Filgrastim, Neopogen®) a fost recent introdus în terapia pacienţilor care au primit un tratament mielosupresiv pentru tumori nemieloide. GM-CSF este introdus în terapie tot recent, sub numele de Sargramostim (Leukine®, Prokine®) pentru a accelera vindecarea pacienţilor care au primit un transplant de măduvă osoasă autologă.

Efectele adverse după terapia cu factori stimulatori mieloizi sunt, în general, de intensitate medie şi bine tolerate. GM-CSF prezintă efecte adverse mai frecvente şi mai grave, decât G-CSF, în special la doze mai mari. Aceste efecte adverse sunt reprezente prin: febră, stare generală influenţată, artralgii şi sindrom de infiltrare capilară.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

G-CSF este condiţionat în fiole, care conţin 300 sau 480 g substanţă activă pe ml, pentru administrare unică, s.c. sau i.v..
GM-CSF este condiţionat în fiole care conţin 250 sau 500 g, pentru administrare unică, în perfuzie i.v., lentă.

Sursele endogene de factor G-CSF sunt reprezentate de: monocite, fibroblaşti, celule endoteliale. Sursele endogene de factor M-CSF sunt: monocite, fibroblaşti, celule endoteliale, iar sursele endogene de factor GM-CSF sunt reprezentate de: limfocite T, monocite, fibroblaşti, celule endoteliale.

IL-3 este nou introdusă în terapia umană. Acest agent terapeutic poate avea o mai mare capacitate de a stimula producţia de plachete şi celule roşii ale sângelui la pacienţi cu insuficienţă a mă-

Scanned with OKEN Scanner

duvei osoase. Totuşi, unele date iniţiale din experimentul clinic au sugerat o mai mare toxicitate a IL-3, comparativ cu EPO şi factorii stimulatori mieloizi.

INFLUENŢAREA FARMACOLOGICĂ A TULBURĂRILOR HEMOSTAZEI

Hemostaza este ansamblul de fenomene fiziologice care concură la prevenirea şi oprirea sângerărilor. Ea participă la repararea breşei vasculare şi, privită dintr-un punct de vedere general, ea asigură menţinerea integrităţii vaselor. Se distinge o hemostază permanentă, care evită sângerarea spontană şi o hemostază dinamică, pusă în joc în timpul unei efracţii vasculare şi care se diferenţiază de hemostaza chirurgicală.

În realizarea hemostazei participă trei categorii de factori: vasculari, plachetari şi plasmatici. Se diferenţiază trei etape, care, deşi aparent sunt succesive, de fapt se intrică între ele:

1. Hemostaza primară:
   - timpul vascular;
   - timpul plachetar;
2. Coagularea plasmatică:
   - factori activatori şi inhibitori;
3. Fibrinoliza

1. Hemostaza primară

Presupune intervenţia peretelui vascular, a plachetelor şi a factorilor plasmatici, a factorului Willebrand şi a fibrinogenului.

a. Peretele vascular (cuprinzând intima, media şi adventicea) joacă un rol important prin intima sa. Intima este formată din endoteliu şi subendoteliu.

Scanned with OKEN Scanner

a.1. Endoteliul este constituit dintr-un strat monocelular care tapisează interiorul tuturor vaselor. Aceste celule au o funcţie foarte importantă în hemostază. Ele sintetizează mai mulţi compuşi:

- către curentul circulator: factorul Willebrand, prostacicline (sau PGI_2), activatorul tisular al fibrinolizei (sau t-PA);
- către subendoteliu: colagen, microfibrile, fibronectină (localizată la suprafaţa fibroblastelor, a muşchilor netezi şi a celulelor endoteliale, ea joacă un rol în adeziunea intercelulară a celulelor ţesutului conjunctiv; intervine în toate etapele hemostazei).

Endoteliul normal este o suprafaţă tromborezistentă, adică această suprafaţă previne toată activarea plachetară. Mecanismul acestei tromborezistenţe este puţin cunoscut; ar putea juca un rol prostaciclinele (PGI_2 este puternic antiagregantă plachetară).
Endoteliul posedă pe suprafaţa sa un receptor care fixează şi inactivează trombina, trombomodulina. Această trombomodulină, care joacă un rol în activarea proteinei C, participă, deci, în mod egal la fenomenele de tromborezistenţă.

a.2. Subendoteliul este un ţesut compus din numeroşi constituenţi: colagenul, membrana bazală, microfibrilele, fibronectina, elastina. Subendoteliul este o suprafaţă trombogenă, adică el antrenează activarea plachetară.

b. Plachetele iau naştere din măduva hematopoetică, din megacariocite. Un megacariocit eliberează în circulaţie mii de plachete. În sectorul vascular, plachetele, în număr de la 150000 la 400000/mm^3, circulă, având o perioadă de viaţă de 8-10 zile. Apoi, survine moartea lor, prin distrugere la nivelul macrofagelor splenice.

Placheta este o celulă anucleată, în formă de disc în stare de repaus, cu diametrul de 2-3,5µ. Această celulă este delimitată de o membrană plasmatică formată din glicoproteine şi fosfolipide. Pe versantul extern al membranei sunt adsorbite proteinele plasmatice ale coagulării. În citoplasmă se găsesc două feluri de granule, granule dense şi granule alfa.

* Granulele dense conţin: serotonină, ADP, ATP, Ca^{2+}.
* Granulele alfa conţin: ß-tromboglobulină (ß-TG), PF_4 (factorul plachetar 4 sau factorul antiheparinic), PDGF ("Platelet Derived

Scanned with OKEN Scanner

Factor" sau factorul de creştere a celulelor musculare netede ale peretelui vascular), trombospondina (care, împreună cu fibrinogenul, joacă un rol în coeziunea agregării plachetare).

Există, de asemenea, un sistem contractil în interiorul plachetelor, compus din actină şi miozină.

c. Factorul Willebrand este o glicoproteină plasmatică care circulă sub formă de polimeri cu GM înaltă şi variabilă. Factorul Willebrand face parte din complexul factorului VIII-factor Willebrand şi este sintetizat de celula endotelială. Este necesară adeziunea plachetelor la unii constituenţi ai subendoteliului.

d. Fibrinogenul este o glicoproteină plasmatică, sintetizată de ficat.

Mecanismele hemostazei primare intervin mai ales în cazul leziunilor vaselor mici. Ele intră în joc rapid, realizând în final un trombus plachetar, care va închide breşa vasculară. Este primul timp al reparării tisulare.

După o leziune vasculară provocată sau spontană (cazul purpurei), apare o hemoragie intratisulară (extravazarea intracutanată a sângelui, de exemplu, în purpură) sau exteriorizată cu scurgerea sângelui la nivelul unei plăgi. O leziune vasculară antrenează imediat o reacţie de vasoconstricţie şi scăderea presiunii sanguine, "in situ". Dacă leziunea interesează un vas de calibru foarte mic, această reacţie va fi suficientă pentru a preveni hemoragia. Această reacţie vasculară este probabil în raport cu activitatea unor amine presoare eliberate foarte rapid de plachetele sanguine sau celulele lezate; s-ar putea ca reacţia să fie determinată de activitatea vasoconstrictoare a unor PG.

Leziunea vasculară determină subendoteliul trombogen să permită adeziunea plachetelor. Această adeziune este posibilă datorită factorului Willebrand, care are rolul de "legătură" între subendoteliu, pe de o parte, şi membrana plachetară, pe de altă parte.

Într-adevăr, factorul Willebrand, care este legat de subendoteliu poate, astfel, să se fixeze la membrana plachetară la nivelul unui situs specific, la glicoproteina I (GPI). Plachetele sunt, astfel, "aglomerate" la peretele vascular. La nivelul subendoteliului mai intervin, prin mecanisme puţin cunoscute, alţi doi factori: colagenul şi microfibrilele.

Scanned with OKEN Scanner

Activarea plachetară survine după adeziune. Plachetele suferă:

1. modificări morfologice: din formă de disc, ele devin sferice; emit pseudopode şi invaginaţii; granulele se concentrează în mijlocul celulelor;

2. reacţie de eliberare: compuşii stocaţi în granulele alfa şi granulele dense sunt eliberaţi în exteriorul celulei; printre aceştia, ADP-ul este capabil să inducă agregarea plachetară;

3. sinteza de PG şi TX: TXA_2, care induce agregarea plachetară, este capabil să antreneze o vasoconstricţie eficientă; la nivelul peretelui vascular, acelaşi ciclu metabolic poate să ducă la formarea de prostaciclină (sau PGI_2): puternic agent vasodilatator şi antiagregant.

4. activităţile procoagulante. Activitatea plachetară antrenează apariţia de activităţi procoagulante plachetare. Printre acestea cea mai importantă este cea a factorului 3 plachetar (FP_3), care devine "disponibil" pe suprafaţa membranară a plachetei. FP_3 va fi sediul şi suportul activării coagulării endogene, care este favorizată de atmosfera periplachetară bogată în proteinele coagulării.

Agregarea plachetară

Se formează un agregat plachetar (celular). Stimulii capabili să inducă "in vitro" şi, probabil , "in vivo", agregarea plachetară sunt: ADP, serotonina, trombina, acidul arahidonic, unele complexe imune. Agregarea plachetară creşte prin apoziţia succesivă a plachetelor. Participă un situs membranar plachetar, fibrinogenul plasmatic şi calciul. La nivelul membranei este indispensabil situs-ul: complex glicoproteic IIb/IIIa. Fibrinogenul se fixează pe acest situs pentru a forma cu calciul punţi intercelulare (de la o plachetă la alta), ceea ce permite formarea agregatului.

Retracţia

Iniţial fragil, permeabil, uneori preluat de torentul circulator, agregatul plachetar se va consolida, datorită retracţiei şi apariţiei reţelei de fibrină. Retracţia este datorată activităţii contractile a plachetelor datorită miozinei. Reţeaua de fibrină care inseră agregatul este datorată transformării fibrinogenului în fibrină stabilă, prin mecanismele coagulării plasmatice, care intervin concomitent şi sinergic cu hemostaza primară.

Scanned with OKEN Scanner

2. Coagularea plasmatică

Această etapă are ca ţintă formarea unui trombus solid, deci, transformarea unui lichid, plasma, într-un gel. Această "gelificare" se datorează transformării fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă şi este consecinţa acţiunii unei enzime: trombina. Trombina se găseşte sub forma sa inactivă (Zymogen). Activarea Zymogenului este rezultatul unei serii de activări ale altor molecule inactive care interacţionează între ele, într-o veritabilă "cascadă". Se disting 3 etape:

- Etapa 1: iniţierea (activarea primelor enzime);
- Etapa 2: activarea în cascadă a enzimelor, pentru formarea trombinei;
- Etapa 3: formarea fibrinei.

Etapa 1. Fenomenele de iniţiere.

Experimental, dacă se ligaturează un vas, coagularea se petrece foarte lent, dar dacă se crează o leziune endotelială, coagularea se petrece rapid la nivelul zonei de leziune prin contactul sangvin cu zonele subendoteliale.

Declanşarea coagulării se face, deci, prin contact cu unele tipuri de suprafeţe sau prin aport de fragmente celulare. Fiecare din aceste moduri de activare defineşte o cale particulară a coagulării.

Etapa 2. Activarea în cascadă a enzimelor.

A. Factorii coagulării

(Au fost descrişi, plecând de la deficitele genetice ce antrenează un sindrom hemoragic datorat scăderii sintezei unuia din aceşti factori.)

Aceşti factori sunt definiţi în acelaşi timp printr-un nume şi un număr corespunzător unei nomenclaturi internaţionale:

I - Fibrinogen
II - Protrombină

Scanned with OKEN Scanner

III - Tromboplastină tisulară (sau celulară)
IV - Calciu
V - Proaccelerină
VII - Proconvertină
VIII - Factorul antihemofilic A
IX - Factorul antihemofilic B
X - Factorul Stuart (+)
XI - PTA (Plasma Thromboplastin Antecedent), deficient în boala Rosenthal
XII - Factorul Hageman (+)
XIII - Factorul stabilizator al fibrinei

(+ = desemnează numele primilor bolnavi cu un deficit în acel factor; nu există factorul VI)

Deosebim două tipuri de molecule cu acţiuni diferite:
a. precursori enzimatici (Zymogen);
b. acceleratori ai reacţiilor enzimatice.

a. Precursorii enzimatici

Locul lor de sinteză este încă discutat. Această sinteză are loc pentru majoritatea dintre ei în ficat.

Patru factori (II, VII, IX, X) necesită **vitamină K** pentru sinteza lor hepatică. Sinteza acestor factori se face în două etape:

- sinteza pentru fiecare factor a unei proteine "precursor" fără activitate biologică, dar conţinând mai mulţi acizi glutamici;
- etapa a doua, în care un al doilea grup carboxyl este adăugat acizilor glutamici, de o carboxilază care necesită prezenţa vitaminei K.

Prin radicali dicarboxilici aceste molacule se vor putea fixa la fosfolipide prin intermediul punţilor calcice. În absenţa vitaminei K, aceşti radicali dicarboxilici nu apar şi moleculele nu pot să se fixeze la fosfolipide, ceea ce explică absenţa activităţii lor biologice.

b. Acceleratorii reacţiilor enzimatice

Trei factori nu au rol enzimatic; ei accelerează unele etape ale coagulării plasmatice:

Scanned with OKEN Scanner

b.1. proaccelerina(V), care creşte activitatea enzimatică a factorului Xa (Xa = X activat); este termolabilă;

b.2. factorul antihemofilic A, de asemenea termolabil, este un complex molecular compus din două părţi:

- una cu GM mică, constituind partea activă în coagulare, numită factorul VIII coagulant (VIII:c) şi deficitar în hemofilie şi în boala Willebrand; el creşte activitatea enzimatică a factorului IXa;
- alta cu GM mare, numită factor Willebrand, care permite adeziunea plachetară, utilă numai în hemostaza primară; este deficitară în boala Willebrand;

b.3. kininogenul, cu GM mare, joacă rol în transportul şi fixarea moleculelor fazei de contact (XI şi Prekallicreina).

B. Mecanismul general al activării enzimelor coagulării: rolul fosfolipidelor

În afară de fibrinogen, aceşti factori se găsesc într-o mică concentraţie plasmatică. şansele lor de a se întâlni şi de a interacţiona sunt slabe; deci, trebuie să se fixeze pe suprafeţe. Structurile subendoteliale joacă acest rol pentru factorii de contact. Pentru alte etape, este vorba despre fosfolipide. Aceste fosfolipide provin:

- din celule (tromboplastină sau factor tisular;
- din plachete (factor plachetar 3 sau FP_3).

Fosfolipidele joacă rolul de catalizatori de suprafaţă, acolo unde se fixează zymogenele circulante. Legăturile sunt asigurate prin calciu. Se formează astfel o serie de complexe moleculare, unde se găseşte un precursor al enzimei şi un activator al reacţiei.

C. Schema generală a coagulării

Coagularea este clasic împărţită în două căi: calea intrinsecă şi calea extrinsecă, determinând formarea unui complex enzimatic: "protrombinaza". O cale comună transformă protrombina în trombină (formarea trombinei), care transformă fibrinogenul în fibrină (formarea fibrinei)

C.1.Calea extrinsecă: activarea fragmentelor celulare

Această cale posedă o cinetică foarte rapidă: se desfăşoară în câteva secunde. Factorul VII (proconvertina) se fixează pe porţiunea fosfolipidică a tromboplastinei celulare în prezenţa

Scanned with OKEN Scanner

calciului. Factorul VII, astfel activat, activează factorul X (Stuart). Factorul Xa formează în prezenţa de fosfolipide şi calciu un complex enzimatic numit "Protrombinază" capabil să scindeze protrombina (II) în mai multe fragmente, dintre care unul este trombina.

C.2.Calea intrinsecă

a. Activarea factorilor "de contact"

Inducerea căii intrinseci se face prin suprafeţe neendotelializate (subendoteliu, aterom, proteze, sticlă etc.).

Ea pune în joc 4 factori:

- f. XII: f. Hageman;
- kininogen cu GM mare: f. Fitzgerald;
- prekallicreină: f. Fletcher;
- f. XI.

Se pare că ionul de Ca^{2+} n-ar fi necesar.

b. Cascada enzimatică

Este de o cinetică mai lentă.

Factorul XIa activează factorul IX (antihemofilic B). Factorul IX astfel activat se fixează pe un fosfolipid, determinând constituirea unui complex cu factorul VIII:c (antihemofilic A). Acest complex activează factorul X (Stuart) şi este fixat pe un fosfolipid (fosfolipidul acestei căi este de origine plachetară, FP_3). Din acest moment, cele două căi, extrinsecă şi intrinsecă, se încrucişează.

Factorul X activat, în prezenţa factorului V (ambii fixaţi pe fosfolipid), scindează protrombina în mai multe fragmente, dintre care unul este trombina.

Etapa a 3-a: fibrinoformarea

Se efectuează în trei subetape:

Fibrinogenul este compus din trei perechi de lanţuri polipeptidice (A-α, B-ß şi γ) reunite între ele prin punţi disulfidice. Trombina scindează peptidele A şi B cu GM mică situate la capătul lanţurilor A-α şi B-ß.

Scindarea fibrinopeptidelor modifică sarcina monomerilor de fibrină, care polimerizează spontan. Primul polimer legat prin punţi de hidrogen este instabil (el este solubil în solvenţi, cum ar fi

Scanned with OKEN Scanner

soluţia de uree) şi necesită acţiunea unei enzime numite "factor stabilizator al fibrinei" sau factor XIIIa, care determină crearea de legături covalente. Cheagul stabilizat este "insolubil" chiar în aceiaşi solvenţi. Pentru a fi activ, factorul XIII trebuie să sufere acţiunea trombinei în prezenţa calciului.

Interacţiuni ale celor două căi ale cogulării:

Este posibil ca factorul VIIa să poată activa direct factorul IX, scurtcircuitând faza de contact. Deficitul într-un factor de contact (XII, PK, KHPM) nu se însoţeşte de o diateză hemoragică.

Amplificarea fenomenelor coagulării

Un rol important în acest fenomen este jucat de trombină care activează f.V şi VIII (Va şi VIIIa), crescând cineticile enzimatice.

Astfel, formarea primelor resturi de trombină are un rol esenţial în procesul fiziologic al coagulării.

Interacţiunea cu hemostaza primară:

- Atmosfera periplachetară este bogată în factori V, VII, IX, VIII:c, care se găsesc aici concentraţi şi juxtapuşi.
- Plachetele activate de primele fragmente de trombină suferă remanieri ale membranei lor, apărând receptori pentru unii factori ai coagulării (Va - Xa), iar factorul 3 plachetar fosfolipidic devine disponibil. Această situaţie este indispensabilă pentru dezvoltarea căii intrinseci.
- În jurul plachetelor se organizează prima reţea de fibrină.
- Retracţia cheagului permite "in vivo" o consolidare a hemostazei. Ea este datorată contracţiei plachetelor fixate pe reţeaua de fibrină.

În timpul coagulării sînt consumaţi factori, ca: protrombina şi fibrinogenul.

Inhibitori ai coagulării:

- Antitrombina III, sintetizată de ficat, numită cofactor al heparinei. Inhibă numeroase enzime ale coagulării plasmatice.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea ei, din lentă, devine rapidă în prezenţa heparinei. Acţionează pe IIa şi Xa. E prezentă în ser.

- Proteina C (dependentă de vitamina K), este un inhibitor fiziologic al coagulării. Sintetizată de ficat, acţionează pe Va şi VIIIa, fiind prezentă în ser. Ea este activată de trombină în prezenţa trombomodulinei endoteliale şi de un alt cofactor plasmatic, dependent, de asemenea, de vitamina K: Proteina S.

- Un inhibitor al complexului factor tisular - factor VII activat este în curs de studiu.

- Sistemul macrofagic, în special cel al ficatului, joacă un rol important. Fagocitând moleculele activate care circulă, el împiedică extensia fenomenelor de coagulare în restul organismului.

Orice deficit al sistemului inhibitor predispune la tromboză.

Interacţiuni cu fibrinoliza

Factorii de contact iniţiază calea intrinsecă; activaţi, ei activează în mod egal plasminogenul, care se poate transforma în plasmină. Plasmina, la rândul său poate activa factorul XII.

Relaţia cu inflamaţia

Contactul sângelui cu subendoteliul sau o suprafaţă străină declanşează în acelaşi timp: activarea coagulării, formarea kininelor, activarea sistemului fibrinolitic şi cel al complementului. Aceasta explică legăturile strânse între coagulare, inflamaţie şi răspunsul imun.

3. Sistemul fibrinolizei

Fibrina nu are funcţie permanentă. Dispariţia "în momentul oportun" a fibrinei justifică existenţa sistemului fibrinolizei. Acesta intervine în mod obişnuit în cadrul hemostazei fiziologice, după coagularea sangvină, pentru a elimina cheagul hemostatic format de fibrină şi, spus într-o manieră mai largă, toate depozitele fibrinoase care pot să se formeze în organism, indiferent de localizarea lor.

3.1. Plasminogenul

- Este sintetizat la nivelul ficatului.

Scanned with OKEN Scanner

- Există sub două forme, care se diferenţiază prin natura acidului amino-N-terminal: acidul glutamic pentru Glu-Plasminogen (forma circulantă) şi lizina pentru Lys-Plasminogen (forma degradată).

- Timpul de înjumătăţire al Glu-Plasminogenului este de aproximativ 2 zile.

- Glu-Plasminogenul posedă în unele regiuni ale moleculei situs-uri de înaltă afinitate pentru lizină, desemnate prin semnul L.B.S. (Lysine Binding Site), care permit fixarea sa pe fibrinogen sau fibrină.

3.2. Plasmina

- Proteină dotată cu activitate proteolitică, este formată din două lanţuri polipeptidice, rezultând din scindarea legăturii Arginină-Valină a plasminogenului.

- "In vitro", într-un sistem purificat, plasmina poate degrada: fibrinogenul, fibrina, dar şi factorii V şi VIII.

3.3. Activatorii plasminogenului

3.3.1. Activatorii fiziologici:

a. Activatorul de origine tisulară (t-PA):

- sintetizat şi depozitat în celulele endoteliale ale vaselor;

- eliberat sub influenţa unor stimuli: anoxie-stază-acidoză-stress-efort fizic-adrenalină-vasopresină (DD AVP);

- $T_{1/2}$ este scurt;

- este practic fără acţiune în stare nativă în plasmă;

- t-PA se fixează specific pe fibrină - cheag hemostatic sau trombus patologic. Această fixare modifică conformaţia moleculei, făcând să apară o activitate, care este în mod evident localizată pe fibrele de fibrină. Fibrina este, deci, inductorul activităţii fibrinolitice datorate lui t-PA;

- t-PA poate fi obţinut prin inginerie genetică; astfel, devine posibilă utilizarea lui în tratamentele trombolitice.

b. Pro-urokinaza:

- de origine probabil renală;

- concentraţia sa normală plasmatică este scăzută;

- pro-urokinza monocatenară (scu-PA) este transformată în urokinază activă monocatenară sub acţiunea plasminei sau kallicreinei.

Scanned with OKEN Scanner

c. Urokinaza

- sintetizată la nivelul rinichilor şi eliminată prin urină;
- reprezintă o formă terapeutică trombolitică; ea se obţine, fie plecând de la urina umană, fie prin cultură industrială de celule renale umane embrionare;
- un activator foarte apropiat, dar neidentic cu urokinaza, a fost identificat în plasma umană, în stare de "resturi".

3.3.2. Activatorii nefiziologici:

a. Streptokinaza: obţinută din culturi de Streptococi beta-hemolitici. Se fixează pe plasminogen, inducând o modificare a conformaţiei acestuia, care se exteriorizează prin definitivarea situsului său activ, fără proteoliză.

b. Activatori ai celulelor maligne în cultură: cel din melanocarcinom de om, este izolat în stare pur identică, cu cea a activatorului tisular. El a putut fi preparat prin inginerie genetică pentru utilizare terapeutică.

3.4. Inhibitorii sistemului fibrinolizei

3.4.1.Fiziologici:

Aceşti inhibitori sunt antiplasmine sau inhibitori ai activării plasminogenului.

a. Antiplasminele: două proteine plasmatice au o mare afinitate pentru plasmină:

- α_2-antiplasmina, cu acţiune rapidă (prima linie de apărare);
- α_2-macroglobulina, mai lentă (a doua linie de apărare).

b. Antiactivatorii, desemnaţi prin semnele PAI, cu:

- PAI_1, de origine endotelială; este o proteină a reacţiei inflamatorii
- PAI_2, de origine placentară, prezentă exclusiv în cursul trimestrului al III-lea de sarcină.

3.4.2. Terapeutici:

a. Inhibitori extraşi din organe:

* **Aprotinina** (Trasylol®, Iniprol®,Antagosan®, Zymofren®) este un polipeptid de extracţie, capabil să neutralizeze diferite proteaze: plasmina, tripsina, kallikreina.

Scanned with OKEN Scanner

b. Inhibitori chimici:

* **Acidul epsilon-amino-caproic** sau EACA (Capramol®, Hemocaprol®), cu o structură apropiată de lizină;

* **Acidul Tranexamique** sau AMCHA (Frenolyse®, Exacyl®) este de 6-10 ori mai puternic decât EACA, la doze egale.

EACA se fixează pe plasminogen la nivelul L.B.S. şi îl împiedică să se fixeze pe moleculele de fibrină.

Mecanismul fibrinolizei şi trombolizei

A. Situs-uri de fixare a activatorului tisular

Activatorul tisular al plasminogenului are o mare afinitate pentru fibrină, la care el se fixează. Această fixare o facilitează pe cea a plasminogenului care se găseşte, astfel, juxtapus, favorizând trecerea sa în plasmină. Plasmina astfel formată lizează "in situ" depozitul fibrinos, în timp ce eliberarea sa în plasmă este urmată de neutralizarea sa prin α_2-AP.

B. Fiecare monomer de fibrină are un situs pentru activator şi un situs pentru plasminogen. Plasminogenul se fixează prin situs-ul său la L.B.S.; acesta poate fi blocat prin α_2-antiplasmină care împiedică plasminogenul să se fixeze.

Situs-ul de fixare a plasminogenului este indus de t-PA şi numărul lor este crescut de degradarea parţială a fibrinei, explicând cinetica trombolizei fiziologice (lentă sau accelerată).

C. Sistemul fibrinolizei este cunoscut pentru liza fibrinei şi protecţia fibrinogenului.

Liza se termina cu formarea produşilor de degradare a fibrinei şi a fibrinogenului (P.D.F.).

Degradarea "in vitro" a fibrinogenului prin plasmină, duce la P.D.F. care, în funcţie de durata şi intensitatea proteolizei, sunt:

- produşi precoce: X şi Y;
- produşi tardivi: D şi E.

"In vitro", P.D.F.:

Scanned with OKEN Scanner

- au acţiune inhibitoare în formarea fibrinei (mai ales X şi Y);
- au acţiune inhibitoare asupra agregării plachetare.

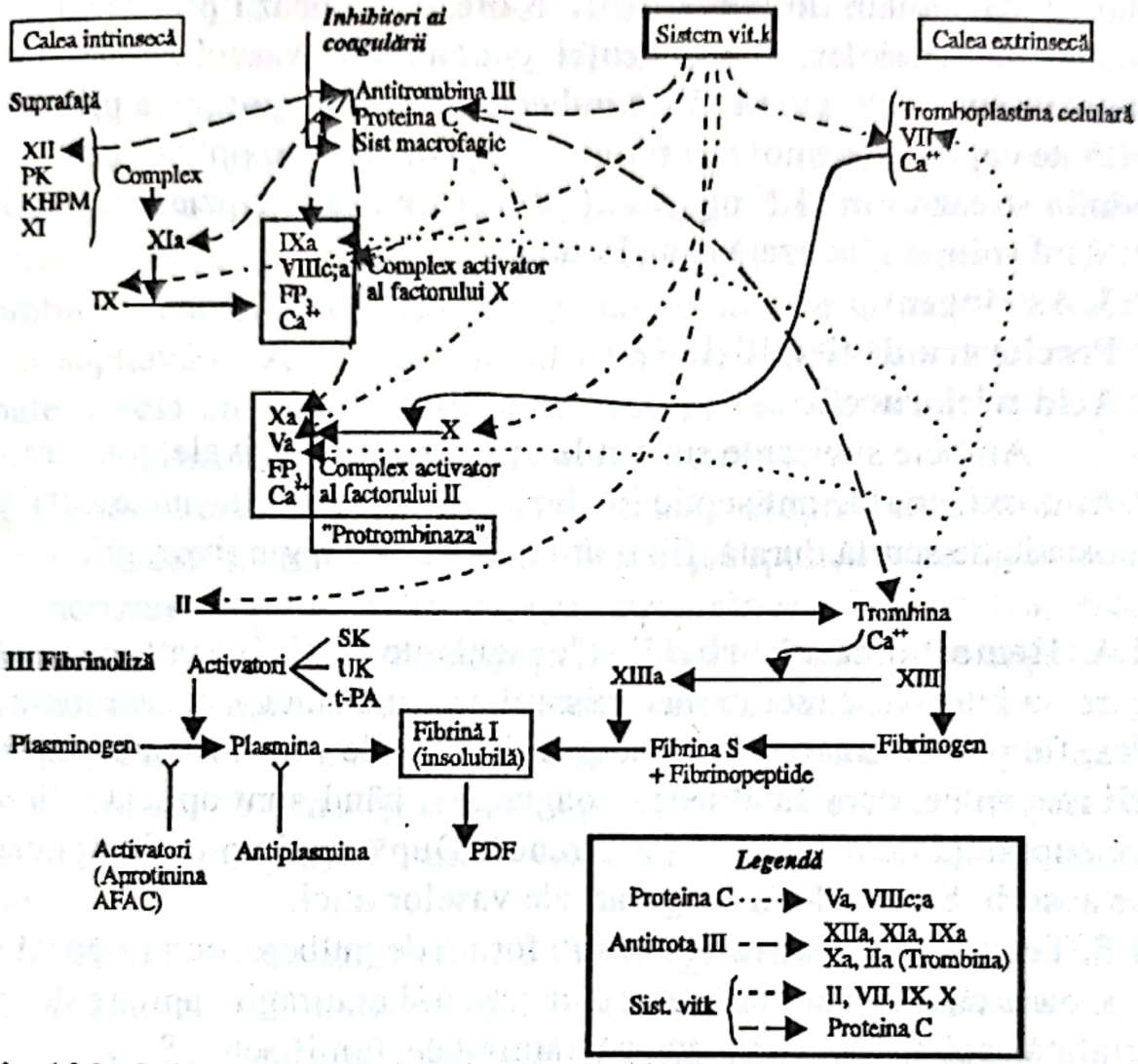


Fig.109. Schema generală a hemostazei

Medicaţia tulburărilor hemostazei

I. Hemostatice

Medicamentele hemostatice opresc sângerarea, acţionând cu predominenţă asupra unora sau altora dintre factorii hemostazei sau în etapele în care se desfăşoară hemostaza.

1. Hemostatice cu acţiune locală (asupra vaselor):

1.1. Adrenalina, soluţie 0,02-1‰, aplicată local.

Indicaţii: hemoragii capilare de suprafaţă.

Efectul apare în 1/2-2ore de la administrare.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Carbazochrome (Adrenostazin®), este semicarbazona adrenocromului (produs de oxidare a adrenalinei). Perioadă de latenţă este de 15 minute, acţiunea maximă este atinsă la 1 oră, iar durată de acţiune de aproximativ 6 ore. Acţionează prin creşterea tonusului arteriolar, a rezistenţei endoteliului vascular, scăderea permeabilităţii vasculare. Este indicată în stări hemoragice prin fragilitate capilară (hemoragii retiniene, epistaxis, hemoptizii, etc.). Se administrează i.m. 1,5 mg de 2(3)/zi şi i.v., în perfuzie, 50 mg în 500 ml soluţie glucozată sau clorurată.

1.3. Astringente:

* **Perclorura de fier** 10-15 %
* **Acid tricloracetic** 2-4 %

Ambele substanţe sunt utile în sângerări gingivale, pulpare.

* **Apa oxigenată**, antiseptic şi dezinfectant, exercită un efect hemostatic de scurtă durată, fiind utile în epistaxis, gingivoragii.

1.4. Hemostatice adsorbabile ("coagulante locale"): sunt preparate care nu intervin direct în mecanismul coagulării, ci, opresc sângerarea, fie prin formarea unui cheag artificial, fie prin formarea matricii mecanice, care facilitează coagularea, când sunt aplicate direct pe suprafaţa denudată sau sângerândă. După un timp de la aplicare se absorb. Sunt utile în sângerări ale vaselor mici.

1.5. Trombina uscată sterilă, sub formă de pulbere, condiţionată în flacoane cu 2 g trombină, este indicată în hemoragii capilare de suprafaţă, epistaxis, hematemeză, amigdalectomii, etc. Se administrează extern, soluţie preparată extemporaneu, eventual impregnată în bureţi de gelatină, fibrină: pe cale orală, în hemoragii gastroduodenale; sub formă de pulverizaţii bucale, nazale. Nu se administrează i.v., fiind pericol de tromboze masive.

1.6. Pudra de fibrină (fibrină umană uscată, pulverizată) este condiţionată în flacoane cu 2 g substanţă. Se foloseşte în hemoragii capilare de suprafaţă; grăbeşte procesul de regenerare a ţesuturilor din profunzime spre suprafaţă şi epitelizarea de la margini spre centru.

1.7. Bureţi de fibrină umană liofilizată se folosesc îmbibaţi cu soluţie de trombină. Se folosesc în hemoragii capilare de suprafaţă

Scanned with OKEN Scanner

în cursul unor intervenţii chirurgicale (histerectomie), după extracţii dentare, epistaxis. Grăbesc cicatrizarea.

1.8. Buretele de gelatină (Gelaspon®) este o proteină extrasă din oase, insolubilă în apă, neantigenică. Aplicat pe suprafaţa sângerândă, formează un cheag natural, prin impregnarea sa cu plachete. Capacitatea de absorbţie a sângelui este de 30-40 ori mai mare decât volumul său.

1.9. Celuloză oxidată (Surgicel®, Sorbacel®) este un acid polianhidro-glicuronic. Aplicată pe plăgi produce un cheag artificial, prin combinarea acidului celulozic cu hemoglobina. Se resoarbe complet în 6 săptămâni. Are dezavantajul că întârzie epitelizarea şi nu se poate asocia cu trombina şi Penicilina, pe care le inactivează. Se aplică sub formă de pansamente de tifon sau vată.

1.10. Cianoacrilaţii sunt cleiuri sintetice. Acţionează în special prin radicalul N-butil, care prezintă calităţi superioare de lipire prin polimerizare rapidă a suprafeţei sângerânde. Toxicitatea este aproape nulă pentru ţesutul bronşic, nervos, digestiv. S-au obţinut şi amestecuri pe bază de amidon (Plastistarch), de colagen (Letilan), sau fibrină (Avitene). Acestea din urmă se prezintă ca miofibrile de vată ce se iau cu pensa şi se aplică pe locul hemostazei. Soluţiile se pot aplica şi în spray. Permit o cicatrizare bună şi se absorb complet.

1.11. Vitamina C este eficace în sângerările consecutive unei hipovitaminoze C. Este esenţială în formarea şi menţinerea substanţei fundamentale intercelulare şi a colagenului.

1.12. Rutozidele (Rutozid ®) sunt factori cu acţiune vitaminică P ("permeabilitate"). Reduc permeabilitatea capilară şi cresc rezistenţa acţionând sinergic cu vitamina C. Sunt utilizate în toate diatezele hemoragice prin fragilitate capilară. Preparatul Tarosin± este o asociere între acid ascorbic şi rutozid.

1.13. Extract tisular cu acţiune tromboplastică (Hemostatique Erce®)

2. Tratamentul tulburărilor hemostazei sistemice

2.1. Coagulante (intervin în etapa plasmatică a hemostazei)

Coagulantele acţionează fie prin aportul sau formarea de factori ai coagulării, deficitari în organism, fie prin inhibarea unor factori anticoagulanţi, care, în exces, favorizează producerea de hemoragii.

2.1.1. Vitaminele K sunt derivaţi de 1,4-naftochinonă.

Sursele de obţinere sunt naturale şi sintetice. Organismul îşi ia cantitatea necesară din alimentaţie şi din cea sintetizată de flora intestinală. Astfel, după origine, se diferenţiază:

- vitamina K_1 (fitomenadiona), din vegetale;
- vitamina K_2, de origine animală;
- vitamina K_3, sintetică.

Hipovitaminoza K poate apare în obstrucţii ale căilor biliare (vitaminele K naturale sunt liposolubile şi nu se absorb în absenţa sărurilor biliare), diarei prelungite, distrugerea florei microbiene intestinale, rezecţii intestinale largi, supradozare cu anticoagulante orale sau salicilat.

Acţiuni:

Intervin în procesul de coagulare prin participare directă la biosinteza protrombinei şi a factorilor VII, IX, X şi probabil, şi V. Vitamina K ar facilta formarea structurii cuaternare a proteinelor, prin realizarea punţilor disulfurice. Este şi un catalizator în procesele de oxido-reducere celulară.

Toxicitatea este diferită, vitaminele sintetice fiind mai toxice decât cele naturale. La hepatici, dozele excesive agravează starea ficatului şi accentuează hipoprotrombinemia. La cei cu deficit genetic de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, pot declanşa hemoliză. La nou-născut, mai ales la prematuri, favorizează apariţia icterului nuclear.

Indicaţii:

- stări hemoragice prin hipoprotrombinemie;
- în supradozare cu anticoagulante antivitamine K;
- icter obstructiv;
- după antibiotice administrate pe cale orală.

Mod de administrare. Preparate.

* **Fitomenadiona** (vitamina K_1), naturală, soluţie apoasă, se poate administră i.v. lent (în caz de intoxicaţie acută cu cumarinice) sau s.c. şi oral în prezenţa sărurilor biliare.

Scanned with OKEN Scanner

* **Menadiona** (vitamina K_3), sintetică, este hidrosolubilă, se absoarbe din intestin şi în absenţa sărurilor biliare. Acţiunea se instalează mai lent în comparaţie cu vitamina K_1, a cărei acţiune este mai prelungită. Se administrează atât pe cale injectabilă, cât şi pe cale orală.

2.1.2. Fibrinogenul, masă buretoasă obţinută din plasma umană, este condiţionat în flacoane cu 1 g substanţă, însoţite de flacoane cu apă bidistilată apirogenă. Este indicat în stările de hipo- sau afibrinogenie, printr-un deficit de producere sau dezintegrare masivă. Se administrează în perfuzie lentă, 2-8 g, soluţia fiind proaspăt preparată (perfuzorul trebuie să fie prevăzut cu un filtru). Poate favoriza tromboza şi prezintă riscul transmiterii virusului hepatitei. Se va folosi numai în cazuri grave.

2.1.3. Venostat (Reptilase®, Venostat(+)) este o hemocoagulază, enzimă hemostatică izolată din veninul unei vipere. Acţionează prin activarea transformării fibrinogenului în fibrină şi micşorează permeabilitatea capilară.

Indicaţii: în hemoragii postchirurgicale, profilaxia şi tratamentul diverselor hemoragii.

Se administrează i.v., s.c. sau i.m..

Contraindicaţii:

- boli trombo-embolice;
- trombocitopenie marcată (sub 75000 plachete/mm^3);
- coagulopatii de consum.

Este condiţionată în fiole de 1 ml, conţinând hemocoagulază 1U Klobusitzki.

2.1.4. Sulfatul de protamină este o proteină cu greutate moleculară mică, cu reacţie bazică, obţinută din sperma unor peşti. Acţiunea sa nu este bine precizată. Este un puternic antagonist al heparinei, cu care se combină, dând un complex lipsit de acţiune anticoagulantă. Se pare că ar interfera şi cu producerea de tromboplastină. Nu este antigenic.

Indicaţii:

- supradozarea de heparină;

Scanned with OKEN Scanner

- înaintea intervenţiilor chirurgicale;
- în intervenţiile chirurgicale ce folosesc circulaţia extracorporeală.

Se administrează i.v. lent pentru evitarea deprimării cardiace.

Protamina (Protamine®) se prezintă sub formă de soluţie, cu 10 mg/ml, pentru administrare pe cale i.v.

2.1.5. Etamsylat (Etamsylat®, Dicynone®) este un preparat sintetic. Mecanismul de acţiune nu este precizat, se pare că ar acţiona prin stimulare fiziologică.

Indicaţii: este util atât în hemoragiile mici chirurgicale cât şi în cele medicale.

Se administrează oral, i.m. sau i.v.. Se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 0,25 etamsilat/2 ml, în fiole de 2 ml. În urgenţe, se administrează i.v. 2-3 fiole, apoi câte o fiolă la 4-6 ore. Doza de întreţinere este de 1 fiolă x 2/zi.

Efecte adverse:

- rar, hipotensiune tranzitorie;
- cefalee;
- erupţii cutanate.

Se administrează cu prudenţă sau se evită la bolnavii cu afecţiuni tromboembolice, fibrilaţie atrială, angină pectorală.

2.1.6. Calciul este un factor indispensabil în procesul coagulării, intervenind atât în etapa plachetară, cât şi în cea plasmatică; micşorează permeabilitatea endoteliului vascular. Se administrează oral (4-6 g/zi) sau i.v. lent (1-2 g/zi). Este un bun adjuvant în hemoragii (pentru detalii, vezi cap. "Influenţarea farmacologică a homeostaziei fosfo-calcice").

2.1.7. Alte tratamente substitutive (în afara fibrinogenului):

- concentrate plachetare;
- fracţiuni antihemofilice A;
- fracţiunea PPSB şi concentrate ale complexului protrombinic (concentraţie de 15-30 ori mai mare decât a plasmei, în factorii II, VII, IX, X);

Scanned with OKEN Scanner

- concentrat de factor XIII (Fibrogammina®);
- plasmă congelată (PFC) şi plasmă fără crioproteine (PDC) (conţine factorii V, XI);
- gamaglobuline umane polivalente 0,4 g/kg corp/zi, i.v., 5 zile; au rol în corectarea trombopeniei (PTI);
- Desmopresina (DDAVP, Minirin®) antrenează eliberarea "in vivo" a factorului Willebrand şi este indicată în hemofilia A.

2.2. Antifibrinolitice

Cheagul format, retractat, este lizat de o endopeptidază, plasmină, rezultată din activarea plasminogenului sub influenţa unor activatori (factor XII, activator tisular solubil şi insolubil). În hemoragii prin hiperfibrinoliză (când antiactivatorii fiziologici sunt insuficient de activi) se face apel la preparate medicamentoase care se opun fibrinolizei (antifibrinolitice).

2.2.1. Aprotinina (Antagosan®, Katein®, Trasylol®), este o polipeptidă obţinută din plămânul de bovine, cu acţiune antiprotează. Inhibă activatorii plasminogenului şi mai ales ai plasminei; inhibă de asemenea chimotripsina, tripsina, kalidinogenaza. Este indicată în sângerări prin hiperfibrinoliză, pancreatită acută, peritonită septică, stări de şoc, în profilaxia complicaţiilor postoperatorii şi posttraumatice, antagonizarea fibrinoliticelor. Se administrează i.v., în perfuzie sau injecţie unică, lent.

2.2.2. Acid epsilon-amino-caproic (Acid aminocaproic®, Capromol®, Hemocaprol®) este un acid monoaminocarboxilic sintetic, asemănător acizilor aminaţi brucina, lizina, ornitina. Acţionează prin inhibarea puternică a sistemului activator al plasminogenului, împiedicând formarea plasminei. Este un antiactivator. Mai are şi propietăţi antialergice şi antiinflamatorii. Toxicitatea este redusă. Rar, poate da reacţii alergice, tulburări digestive, iar după injectare i.v. rapidă pot apare hipotensiune, bradicardie, aritmii. Este indicat în toate stările hemoragice prin hiperfibrinoliză, în intervenţii chirurgicale, hemoragii postpartum, afecţiuni hepatice, în stomatologie.

Se administrează în perfuzii i.v. (diluat cu soluţii saline sau glucozate), pe cale orală sau local (îmbibat în bureţi hemostatici sau în tifon).

Scanned with OKEN Scanner

2.2.3. Acidul Tranexamique (Frenolyse®, Exacyl®, AMCHA): la doze egale, are o acţiune de 6-10 ori mai mare decât Acidul-epsilon-amino-caproic.

3. <u>Hemostatice active în hemoragii neasociate cu tulburări ale factorilor hemostazei</u> :

- hemoragii "en nappe";
- menometroragii esenţiale sau legate de amplasarea unui sterilet;
- hemoragii pre- şi postoperatorii în chirurgia dentară, amigdalectomie, vegetaţii, prostatectomii, etc.

Medicamente utilizate:

* **Ethamsylat®** (Dicynone®);
* **Reptilase®**: detaşează fibrinopeptidul A al moleculei de fibrinogen, făcându-l mai sensibil la acţiunea trombinei;
* **E.A.C.A.** (Capramol®);
* **Acid tetranexamique** (Frenolyse®).

Observaţii:

1. un tratament substitutiv nu se justifică decât pentru un diagnostic precis, sigur;
2. tratamentul transfuzional tinde să corecteze anomalia într-un mod cât mai electiv posibil;
3. o indicaţie principală a concentratelor plachetare o constituie hemoragiile din trombopenii, cu risc major: imunizarea HLA.
4. injectarea i.v. a vitaminei K, realizează o corectare întârziată a factorilor coagulării.

II. <u>Antitrombotice</u>

Sunt substanţe care interferează cu diverşii factori din procesul hemostazei, acţionând fie prin împiedicarea formării trombusului, fie a cheagului de sânge, fie că favorizează liza cheagului. Se diferenţiază trei grupe:

1. Anticoagulante

Scanned with OKEN Scanner

2. Antiagregante plachetare
3. Fibrinolitice

1. Anticoagulante:

În acest grup sunt reunite acele substanţe active care împiedică coagularea, prin interferarea cu acţiunea diverşilor factori implicaţi în procesul coagulării. Ele împiedică formarea trombuşilor, având un rol mai ales preventiv. Sunt utile, în primul rând, în trombozele venoase şi mai puţin în cele arteriale, unde leziunea de bază este aderarea şi agregarea plachetară (În aceste situaţii, anticoagulantele sunt utile ca medicaţie adjuvantă, pentru limitarea extinderii trombozei prin coagularea intraarterială).

1.1. Heparina, este un mucopolizaharid heterogen, format dintr-o lungă secvenţă de unităţi repetitive divers sulfatate. Este un polianion, un acid organic puternic.

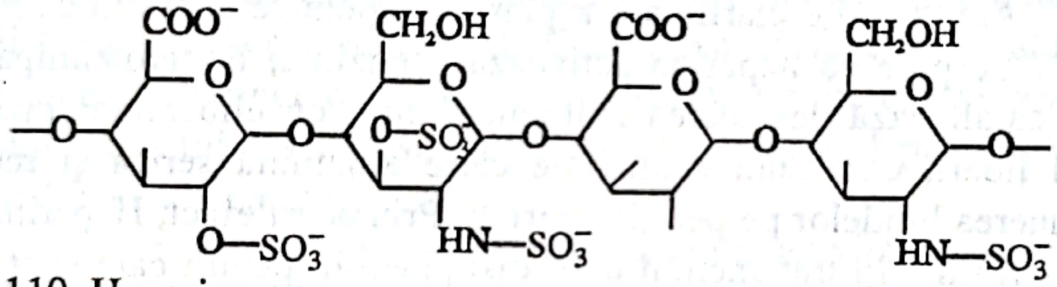


Fig.110. Heparina

Se disting:

- pe de o parte, două grupe de molecule cu capacităţi diferite de a se lega cu AT-III: 1/3 prezintă o foarte mare afinitate pentru AT-III şi realizează 85 % din activitatea anticoagulantă; 2/3 , cu afinitate slabă sau nulă;
- pe de altă parte, fracţiuni cu GM diferită.

Heparinele comerciale sunt un amestec de molecule cu GM între 3000-30000 δ. Activitatea anticoagulantă a heparinei se exprimă în unităţi internaţionale (UI). Farmacopeea cere o activitate superioară la 130 UI/mg de heparină cristalizată.

Acţiuni:

Acţiunile principale ale heparinei se exercită la nivelul circulaţiei, având efect anticoagulant şi de clarificare a plasmei lipemice.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea anticoagulantă se exercită atât "in vitro", cât şi "in vivo". La om, după o injecţie i.v., efectul apare la 15 minute şi se menţine aproximativ 2 ore.

Mecanism de acţiune:

Heparina încetineşte sau blochează coagularea printr-o acţiune inhibitorie, fără a modifica cantitatea factorilor coagulării plasmatice. Acţiunea sa e instantanee şi proporţională cu concentraţia sa.

Nu acţionează direct: ea nu este activă decât în prezenţa cofactorului său: antitrombina III.

Complexul Heparină - AT -III are acţiune inhibitorie asupra serin-proteazelor coagulării, şi anume asupra formelor active ale factorilor XII, XI, IX, X şi II. Este, deci, un anticoagulant cu acţiune globală, activ pe trei faze ale coagulării endogene (formarea protrombinazei, a trombinei şi a fibrinei).

Acţiunea de clarificare a plasmei lipemice apare numai "in vivo". Se pare că heparina activează o enzimă, lipoproteinlipaza, care catalizează desfacerea chilomicronilor, cu eliberarea acizilor graşi liberi, care sunt captaţi de către albumina serică şi reduc depunerea lipidelor pe pereţii arteriali. Prin acest efect, Heparina ar putea fi utilă în tratamentul unor dislipidemii, pentru care sunt necesare doze mult mai mici decât cele pentru acţiunea anticoagulantă. Datorită proprietăţilor sale antihialuronidazice, Heparina exercită şi uşoare acţiuni antiinflamatorii. În doze mari, prin suprimarea producerii de aldosteron, Heparina are şi un efect slab diuretic.

Indicaţii:

Se administrează în cazuri de urgenţă, urmărind acţiunea rapidă:

- embolii pulmonare;
- tromboză venoasă şi în profilaxia trombozei;
- după infarctul de miocard;
- după investigaţii chirurgicale, în chirurgia cardiacă sau a vaselor mari.

Efecte farmacodinamice:

- anticoagulant cu acţiune globală;

Scanned with OKEN Scanner

- favorizează agregarea plachetară indusă de diverse substanţe;

- efect trombolitic, probabil prin acţiunea sa anticoagulantă împiedică extensia cheagului, în timp ce se desfăşoară tromboliza fiziologică;

- are afinitate mare pentru lipoprotein-lipază, complex care accelerează metabolismul lipoproteinelor circulante;

- alte efecte: antiinflamator, antalgic, anticomplementar, antialdosteron.

Efecte secundare:

Determină trombocitopenii prin Ac anti-Heparină (mai frecvent Ac de isotip Ig G, legaţi la membrana plachetelor).

Efecte adverse:

- hemoragia: efect nedorit care apare la supradozare, când tratamentul nu este corect condus, sau la cei cu tendinţă la hemoragii (ulceroşi, hepatici, renali). Corectarea se face uşor, ştiind că acţiunea heparinei este de scurtă durată, iar în cazuri grave se foloseşte antidotul său: sulfatul de protamină (bază puternică ce se combină cu heparina);

- rar: reacţii alergice, ca: rinită, conjunctivită, bronhospasm, urticarie, şoc anafilactic.

Mod de administrare. Preparate. Doze.

Calea de administrare uzuală este cea injectabilă (este distrusă la nivel digestiv, iar perlingual este puţin eficace). Este repede distrusă în organism, mai ales la nivelul ficatului.

* **Heparina®** (sub formă sodică) este extrasă din plămânul de bovine şi dozată în unităţi, preparatul românesc conţinând 5000 UI= 38,5 mg/ml, soluţie apoasă. Posologia variază după gravitatea cazului şi ritmul administrării: 5000 UI la 4 ore, 7500 UI la 6 ore, 10000 UI la 8 ore, administrate i.v. sau în perfuzie i.v. lentă. Tratamentul se face sub controlul timpului de coagulare a cărei valoare trebuie să fie de 1,5-1,75 ori mai mare fată de normal.

* **Heparinat de calciu** (Calciparine®) conţine 5000; 12500 şi 20000 UI/ml. Are aceleaşi acţiuni ca şi cea sodică, dar se adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trează pe cale subcutană, fiind eficace aproximativ 12 ore. Tratamentul impune aceleaşi precauţii.

1.2. Heparinoidele sunt polizaharide ce conţin grupări sulfonesterice, ca şi Heparina, fiind partea activă din moleculă. Efectul anticoagulant este mult mai slab faţă de Heparină, dar sunt utile în acţiunea de clarificare a serului. Avantajul constă în aceea că, acest efect se realizează la doze care nu influenţează coagularea.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Asclerol®** este un extract de mucoasă duodenală ce conţine acid hexuronic, fiind condiţionat în drajeuri ce corespund la 1 mg acid. Este indicat în unele tipuri de dislipidemii în care se administrează câte 3-6 drajeuri/zi iniţial şi apoi 2-3/zi, ca doză de întreţinere.
* **Lasonil®** este un unguent care conţine heparinoid 5000 UI şi hialuronidază 15000 UI la 100 g excipient, folosit ca anticoagulant de suprafaţă, antiinflamator în tromboze superficiale, tromboflebite, varice, hemoroizi. Se aplică de 2-3 ori/zi.

1.3. Anticoagulante orale:

Sunt antivitamine K, acţionând competitiv cu vitamina K. Acţiunea acestor produşi se exercită la nivelul ficatului, inhibând biosinteza factorilor II, VII, IX, X, a căror sinteză este dependentă de vitamina K. Toţi derivaţii acţionează la fel, diferenţa constând în perioada de latenţă şi durata de acţiune.

Farmacocinetică:

Se absorb bine la nivel digestiv, avantaj faţă de Heparină; circulă legate în cea mai mare parte de proteine plasmaticeşi sunt vehiculate la ficat, unde îşi exercită acţiunea şi sunt metabolizate prin hidroxilare. Se elimină preponderent prin urină, dar trec şi bariera placentară şi în lapte, ceea ce le contraindică la gravide şi la mame care alăptează (dezavantaj faţă de Heparină, care nu trece aceste bariere).

Interacţiuni medicamentoase:

Răspunsul individului la tratament este influenţat de o serie de particularităţi individuale (tare genetice, vârstă, boli cronice he-

Scanned with OKEN Scanner

patice, renale), dar şi de o serie de asociaţii medicamentoase care pot reduce sau accentua efectele anticoagulantelor orale, fapt ce impune multă prudenţă în folosirea acestora. Astfel, unele medicamente scad răspunsul la anticoagulantele orale prin:

- inhibarea absorbţiei intestinale (Colestiramina, Griseofulvina etc.);
- creşterea metabolizării, prin inducţie enzimatică (barbiturice, Meprobamat, Haloperidol);
- antagonizarea efectului anticoagulant (vitamina K, estrogenii, anticoncepţionalele).

Alte substanţe le potenţează efectul prin:

- deplasarea de pe proteinele plasmatice (Fenilbutazona, Acidul acetilsalicilic, Cloralhidrat, Clofibrat, sulfamide, etc.);
- inhibarea sintezei vitaminei K de către flora intestinală (antibiotice cu spectru larg, sulfamide).

Indicaţii:

- profilaxia şi tratamentul trombozei venoase profunde;
- după intervenţii în sfera pelvină;
- boli cardiace;
- boli canceroase;
- la cei imobilizaţi la pat după traumatisme ale extremităţilor.

Contraindicaţii:

- la pacienţi cu sindroame hemoragice sau cu predispoziţie pentru hemoragii.

Se vor administra cu grijă în cazurile în care se asociază cu medicamente care le scad sau le poenţează acţiunea, ajustându-se doza corespunzătoare.

Efecte adverse:

- hemoragii de gravitate diferită, destul de frecvent, mai ales la bolnavii trataţi ambulator; evitarea hemoragiilor se poate realiza dacă tratamentul este condus sub controlul laboratorului, prin determinarea timpului de protrombină Quick, exprimat în procente de protrombină şi a cărui valoare trebuie să fie dublă faţă de normal. În caz de apariţie a hemoragiilor, pe lângă întreruperea tratamentului,

Scanned with OKEN Scanner

se administrează Fitomenadionă, în doze variabile după gravitate şi, uneori, se asociază cu transfuzii de plasmă sau sânge.

- greţuri, vărsături, diaree, erupţii cutanate (efecte secundare de mică importanţă).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Conduita terapeutică cu anticoagulante orale se stabileşte în funcţie de gravitatea cazului. Toate preparatele au o perioadă de latenţă mare, 24-48-72 ore, timp în care se epuizează factorii coagulării care sunt deja în circulaţie şi o nouă cantitate nu mai este produsă de ficat (datorită intervenţiei antivitaminelor K). De aceea, în cazuri de urgenţă, se va începe cu Heparină, care acţionează rapid, dar pentru scurtă durată şi se continuă cu anticoagulantele orale. În practică, se folosesc numeroase preparate, fie din grupa derivaţilor de 4-hidroxicumarină, fie din grupa derivaţilor de indan-1,3 dione.

Anticoagulantele orale sunt reprezentate de:

a) derivaţi de 4-hidroxicumarină:

* **Biscumacetat de etil** (Tromexane®, Pelentan®), cu o perioadă de latenţă de 6-12 ore, având un maximum la 24-36 de ore şi o durată de acţiune de 48-72 de ore. Doza de atac este în prima zi de 1000-1200 mg, iar doza de întreţinere este de 500-900 mg/zi. Are acţiune rapidă fiind util în urgenţe.

* **Bishidroxicumarină** (Dicumarol®), cu o perioadă de latenţă de 24 de ore, având acţiune maximă la 48-72 de ore de la administrare şi cu o durată a acţiunii de 48-120 ore. Doza de atac este de 200-300 mg în prima zi (5mg/kgc), apoi 100-200 mg în a II-a zi. Doza de întreţinere este de 25-75 mg/zi. Produce leziuni capilare şi creşterea transaminazei serice.

* **Warfarina sodică** (Coumadine®), cu o perioadă de latenţă de 12-18 ore, efect maxim la 32-48 ore de la administrare şi cu o durată de acţiune de 48-120 ore. Doza de atac este de 35-75 mg/zi, iar doza de întreţinere de 20-50 mg/zi. Poate fi administrată pe cale injectabilă (soluţie cu 50 mg/2 ml). Produce bronhodilataţie şi alopecie.

* **Acenocumarol** (Sintrom®, Trombostop(+)) este un derivat cumarimic cu o perioadă de latenţă de 12-24 ore, efect maxim la 24-36 ore de la administrare şi durata de acţiune de 48 de ore. Se administrează o doză de atac de 10-20 mg/zi şi apoi, o doză de întreţinere,

Scanned with OKEN Scanner

în funcţie de timpul de protrombină (aproximativ 2-10 mg/zi). Are acţiune rapidă, absorbţie şi eliminare rapidă. Tratamentul trebuie strict individualizat.

* **Tioclomarol** (Apegmone®);
* **Fenprocumona** (Mercuamary®), atinge efect maxim în 42 de ore având o durată de acţiune de 120 de ore. Doza de atac este de 21-30 mg în prima zi şi 9 mg în a doua zi, iar doza de întreţinere este de 1,2-12 mg/zi.
* **Ciclocumarol** (Cumopyran®), atinge un efect maxim în 48 de ore, având o durată de acţiune de 144 de ore. Doza de atac este de 150 mg/zi, iar doza de întreţinere de 50 mg/zi. Are acţiune de "prea" lungă durată.

b) derivaţi de Indan-1,3 dione:

* **Anisindione** (Unidoney®, Miradony®), are o durată de acţiune de 48-78 de ore. Doza de atac este de 300 mg în prima zi, apoi 200 mg în a doua zi şi 300 mg în a treia zi. Doza de întreţinere este de 75-100 mg/zi. Poate da agranulocitoză, proteinurie şi cromaturie.
* **Bromindione** (Fluidaney®, Halinoney®), atinge un efect maxim la 28-34 de ore. Doza de întreţinere este de 2-5 mg/zi. Este de 3 ori mai activă decât Warfarina.
* **Fluindione** (Previscany®);
* **Phenindione** (Pindioney®, Feniliny®), are o perioadă de latenţă de 12-16 ore, atinge efectul maxim după 28-40 de ore şi are o durată de acţiune de 48-72 ore. Doza de atac este de 200-300 mg/zi, iar doza de întreţinere de 50-100 mg/zi. Produce leziuni renale, hepatice, sanguine.
* **Difenadione** (Dipaxiny®), are o perioadă de latenţă de 36-72 ore, având o durată de acţiune de 20 zile. Doza de atac este de 30 mg în prima zi, apoi, 10-15 mg în a doua zi. Doza de întreţinere este de 2,5-5 mg/zi. Este mai puţin toxică decât Phenindiona.

1.4. Anticoagulante folosite "in vitro":

Sunt substanţe care se folosesc pentru recoltarea şi menţinerea sângelui incoagulabil, pentru diferite analize de laborator. Cu aceste substanţe sângele devine incoagulabil prin formarea de complexe cu calciu, excluzând calciul ionic. Astfel, se folosesc:

Scanned with OKEN Scanner

* **Oxalat de sodiu;**
* **Florura de sodiu;**
* **Citrat de sodiu;**
* **Edetat de sodiu.**

Împiedicarea coagulării se mai poate realiza dacă sângele este recoltat fără a veni în contact cu suprafeţe rugoase. În acest scop se folosesc silicone (polimeri în care alternează atomi de siliciu cu oxigen), cum este Dimeticona, care realizează pe suprafaţa interioară a diferitelor recipiente (seringi, eprubete) un strat neted hidrofob.

2. Antiagregante plachetare:

Cele mai multe sunt substanţe cu alte acţiuni principale şi care secundar influenţează activitatea plachetelor. Influenţa lor se exercită asupra agregării prin împiedicarea aderării plachetelor de peretele arterial lezat, ca urmare inhibă şi eliberarea de către plachete a substanţelor implicate în procesul coagulării (ADP şi factorii plachetari). De asemenea, se opun agregării plachetelor în masa trombusului alb şi pot prelungi timpul de supravieţuire a acestora. Sunt întrebuinţate în special în tratamentul bolilor arteriale şi a complicaţiilor trombo-embolice.

2.1. Acidul acetilsalicilic (Aspirina®), substanţă cu acţiune analgetică-antipiretică-antiinflamatoare, împiedică eliberarea de substanţe active din granulele plachetare, are efect antiagregant plachetar.(Detalii sunt prezentate în capitolele "Autacoizi" şi "Antiinflamatoare nesteroidice")

2.2. Dipiridamol (Persantine®) (vezi capitolul "Antianginoase");

2.3. Flurbiprofene (Cebutid 50®), un inhibitor puternic şi reversibil al ciclooxigenazei, se administrează în doză de 100 mg/zi, în 2 prize. Este condiţionat sub formă de comprimate (1 cp=50 mg). Efectul persistă 24-48 ore după încetarea tratamentului.

2.4. Sulfinpirazona (Anturan®), substanţă cu acţiune uricozurică, împiedică eliberarea din plachete a factorilor implicaţi în procesul coagulării şi prelungeşte supravieţuirea plachetelor. Efectul se menţine numai atât cât este prezentă substanţa în organism. Este eficace în unele tromboze venoase, după primul infarct, în tratament

Scanned with OKEN Scanner

prelungit, contribuind la scăderea prognosticului sumbru. Doza necesară este de 400 mg/zi, dar provoacă unele fenomene adverse (cefalee, greţuri, vărsături). Asocierea cu acidul acetilsalicilic permite reducerea dozei, dar îi împiedică acţiunea uricozurică. (Pentru detalii vezi capitolul "Tratamentul gutei").

2.5. Ticlopidine (Ticlid®). Acţionând la nivelul interacţiunii plachete-plachete (receptori plachetari ai fibrinogenului), ea scade reactivitatea membranei plachetare, creşte timpul de sângerare după o perioadă de latenţă de 2-4 zile de la începutul tratamentului. Ea modifică testele de agregare plachetară la ADP, efectele sale persistând 6-8 zile după încetarea tratamentului.

Posologie: 500 mg/zi, pe cale orală (1 cp=250 mg).

2.6. Prostaglandine: PGI_2 şi PGE_1 (vezi capitolul "Autacoizi")

3. Fibrinolitice

Sunt substanţe capabile să lizeze cheagul format, care obstruează vasele. Sângele normal are un sistem litic, care dizolvă lent cheagurile de fibrină (plasminogenul activat trece în plasmină, cu acţiune litică), dar efectul este prea slab şi este ineficace în cazul unui cheag organizat mai vechi. Heparina şi anticoagulantele orale sunt ineficace în cazul trombilor odată formaţi.

3.1. Agenţii trombolitici se comportă ca activatori ai plasminogenului:

- **activatorul de origine tisulară** (t-PA)
- **Urokinaza** (UK, Albokinase®): soluţie injectabilă conţinând 250000 UI/fiolă: pulbere pentru prepararea de soluţie injectabilă (5000 UI/ml).
- **Streptokinaza** (SK) este o enzimă proteolitică produsă de streptococul beta-hemolitic. Acţionează prin activarea plasminogenului. Este eficace în faza precoce a infarctului de miocard, până la 6 ore de la debutul infarctului. Este folosită în diferite tulburări trombo-embolice, ca în embolia pulmonară masivă acută. Poate antrena unele accidente cum este mobilizarea trombilor cu embolii, dar mai rar. Doze mari pot perturba procesul coagulării prin liza fibrinogenului şi a factorilor V şi VIII. În caz de supradozare se in-

Scanned with OKEN Scanner

tervine cu acid aminocaproic (activator al plasminogenului). Poate provoca şi reacţii alergice dar nu prea grave. Se administrează i.v. Dozarea trebuie făcută atent, avându-se în vedere prezenţa anticorpilor specifici la majoritatea subiecţilor, datorită infecţiilor streptococice anterioare. În acest scop, se administrează iniţial o doză mare pentru neutralizarea anticorpilor, apoi se continuă cu perfuzie, atât cât este nevoie. La oprirea tratamentului, pentru evitarea trombozelor (plasminogenul revine lent la valori eficace) se administrează Heparină şi anticoagulante orale.

Streptokinaza (Kabikinase®, Streptase®) este condiţionată în fiole cu pulbere, conţinând 250000, 600000 şi 1500000 UI, pentru prepararea soluţiei injectabile.

Efecte adverse: antigenicitate.

- **derivaţi acili ai complexului SK-Lys-Plasminogen** (Acyil-enzime) cresc afinitatea la fibrină şi determină o trecere rapidă în plasmină. Inconvenient: antigenicitate. Produsul de referinţă este BRL 26921 (APSAC : EMINASE), în injecţii i.v., de 30 mg.

3.2. <u>Analgetice-antiinflamatorii</u> ca Fenilbutazona, Acidul iodometilsalicilic, Acidul flufenamic sunt cu acţiune mai slabă ca SK, dar mai uşor de manipulat, fiind utile în tromboflebitele superficiale.

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTITUENŢII DE PLASMĂ

Sunt soluţii folosite pentru a înlocui pierderile de plasmă sau sânge din organism, deci, pentru a corecta, în primul rând, hipovolemia.

Aceste soluţii prezintă următoarele proprietăţi:

- au aceeaşi eficacitate ca sângele integral sau plasma;
- nu au valoare nutritivă;
- nu înlocuiesc factorii coagulării;
- prezintă un oarecare grad de toxicitate;
- sunt utile în intervenţii de urgenţă, cum ar fi şocul hemoragic, şocul traumatic etc.

Substituenţii de plasmă pot fi:

- micromoleculari;
- macromoleculari.

I. **Substituenţii micromoleculari**, numiţi şi soluţii fiziologice, sunt reprezentaţi de:

* soluţie clorurosodică 0,9 %;
* ser fiziologic glucozat 1 %.

- soluţii complexe:

* soluţie Ringer;
* soluţie Tyrode;
* soluţie Locke;
* soluţie Krebs-Henseleit.

Asigură presiunea osmotică, dar nu şi presiunea coloidosmotică. Ei refac volemia pentru scurt timp, căci părăsesc repede arborele circulator. În practica medicală sunt folosiţi în cazuri deosebite, când nu există la dispoziţie substituenţi macromoleculari.

II. **Substituenţii macromoleculari** (substituenţi coloidali de plasmă) asigură în acelaşi timp şi presiunea osmotică şi cea

Scanned with OKEN Scanner

coloidosmotică. Ca urmare, apa este reţinută în organism mai mult timp, efectul acestora fiind de mai lungă durată.

Un substituent ideal trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- greutatea moleculară a substanţelor solvite să fie cît mai aproape de cea a proteinelor plasmatice;
- să nu fie antigenice;
- să se metabolizeze;
- să se elimine din organism;
- să nu interfereze cu mecanismele de coagulare;
- să nu aibă acţiuni farmacologice.

Produşii folosiţi în prezent nu îndeplinesc toate aceste condiţii, dar constituie, totuşi, un mijloc mulţumitor de intervenţie în caz de urgenţe.

1. Dextranii sunt polimeri de glucoză, rezultaţi în urma acţiunii unor bacterii *(Leuconostac mesenteroides* şi *Leuconostac dextranicum)* asupra zaharurilor. Dintre produşii rezultaţi se folosesc Dextranul 70® şi Dextranul 40®.

1.1. Dextranul 70® (Macrodex®) are o greutate moleculară medie de 70000 δ. Se foloseşte în soluţie salină sau glucozată izotonă (6 %). Se prezintă în flacoane de 500 ml.

Farmacodinamie:

- restabileşte masa circulantă;
- permite creşterea presiunii arteriale scăzute prin hipovolemie acută;
- are acţiune antitrombotică, mai ales prin scăderea adezivităţii plachetare.

Efectul se menţine până la 24 ore. Se elimină prin urină în proporţie de aproximativ 70 %, în 3-4 zile, o parte fiind captat de sistemul reticulo-histiocitar, unde este metabolizat în câteva săptămâni.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse (sunt puţin grave):

- reacţii de tip alergic (urticarie, congestie nazală, febră, artralgii);
- greţuri, vărsături;
- prelungirea timpului de sângerare;
- supraîncărcarea circulaţiei.

Mod de administrare:

- în perfuzie, i.v., 500-1000 ml (având grijă ca hemoglobina să nu scadă sub 10 %).

Când se administrează cu glucoză, nu se amestecă şi cu sânge, căci pot precipita globulinele şi este favorizată agregarea plachetară. Poate interfera cu dozarea glucozei, a bilirubinei, a proteinelor totale şi cu determinarea grupei sangvine.

1.2. Dextran 40® (Rheo-macrodex®) are o greutate moleculară medie de 40000 δ. Se foloseşte în soluţie salină sau glucozată izotonă (6 % sau 10 %).

Indicaţii:

- în stările de şoc unde predomină tulburările de microcirculaţie;
- împiedicând agregarea hematiilor, este util în arsuri grave, zdrobiri musculare, pancreatită acută, ileus, embolie gazoasă;
- în chirurgia cardio-vasculară pe cord deschis;
- în circulaţia extracorporeală;
- în chirurgia vasculară;
- profilactic, înainte de aortografii.

Are şi acţiune antitrombotică.

Reacţii adverse (aceleaşi ca la Dextran 70®)

Mod de administrare: în perfuzie i.v. (are acţiune mai rapidă, dar de durată mai scurtă, până la 12 ore).

2. Gelatina este o proteină obţinută din oase şi pielea de animale. Are o greutate moleculară medie de 33000 δ. Deoarece poate de-

Scanned with OKEN Scanner

termina efecte toxice (renale), în practică se foloseşte o gelatină modificată, cu greutate moleculară de 30000 δ, numită Marisang®, Gelofusine®).

Gelofusine® prezintă următoarele avantaje:

- nu este toxică;
- nu este antigenică;
- nu modifică mecanismele normale de coagulare;
- se metabolizează în organism;
- este un bun înlocuitor al masei circulante, cu refacerea presiunii arteriale, efectul menţinându-se aproximativ 24 ore.

Mod de administrare: perfuzie i.v., 5-10 ml/minut, 450-900 ml/zi. Nu se va amesteca cu sângele citratat.

Scanned with OKEN Scanner

DIURETICE ŞI ANTIDIURETICE

Medicamentele care acţionează la nivelul tubilor renali, sunt utilizate într-o varietate de condiţii clinice, care implică tulburări ale metabolismului hidro-electrolitic. Deoarece segmentele anatomice ale nefronului se caracterizează printr-o înaltă specializare funcţionala, acţiunea fiecărui agent terapeutic din acest grup necesită o prezentare din punct de vedere al strânsei corelaţii între locul de acţiune la nivelul nefronului şi fiziologia normală a segmentului respectiv.

Aproape toţi agenţii diuretici îşi exercită efectele la nivelul suprafeţei luminale a celulelor tubulare renale. Mecanismele lor de acţiune includ interacţiuni stereo-selective cu proteinele specifice de transport membranar (de exemplu, thiazidele, Furosemidul, Amiloridul), efecte osmotice (de exemplu, Manitolul) şi interacţiuni specifice cu enzimele (de exemplu, Acetazolamida) sau cu receptorii hormonali, în celulele epiteliale renale (de exemplu, Spironolactona).

Diureticele şi antidiureticele pot fi grupate astfel:

A. Diuretice

1. **Inhibitori de anhidrază carbonică** (inhibitori ai schimbului de ioni de H^+):
* Acetazolamida (Ederen®, Diamox®)
* Diclorfenamida (Daronid®)
* Metazolamida (Neptazan®)

2. **Diuretice de ansă**:
2.1. Furosemidul şi derivaţii săi:
* Bumetanida
* Piretanida

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Acidul etacrinic şi analogii săi:
* Indacrinone
* Ticrynafen

3. **Thiazidele** (Benzothiadiaziadele), analogi şi variante:
* Clorthalidona (Hygroton®) şi Clorexolona (Flonatril®)
* Quinetazona (Hydromox®)
* Metolazona (Microx®)
* Indapamida (Lozol®)

(Notă: Toţi analogii s-au obţinut din thiazide, fără a substitui grupul sulfonamidic. Ei diferă de alte thiazide din punct de vedere al constituenţilor din structura nucleului heterociclic. Ei nu sunt thiazide, dar conţin un grup sulfonamidic cu proprietăţi calitative similare thiazidelor.)

4. Diuretice care "economisesc" potasiul:
4.1. Antagonişti competitivi ai aldosteronului:
* Spironolactona (Aldactone®)
* Prorenona
4.2. Medicamente ce inhibă direct transportul de sodiu prin tubul colector:
* Triamteren (Dyrenium®)
* Amilorid (Midamor®, Moduretic®)

5. Diuretice care acţionează asupra mecanismului de excreţie a apei:
5.1. Diuretice osmotice:
* Manitol (Mannitol®, Osmitrol®)
* Glucoza, Zaharoza (10 - 20 %)
5.2. Antagoniştii hormonului antidiuretic:
* Sărurile de litiu
* Derivaţii de tetracicline (Demeclociclina)

B. Antidiuretice

1. **Vasopresina şi derivaţii săi de sinteză**

Scanned with OKEN Scanner

DIURETICELE

1. Inhibitorii de anhidrază carbonică

Anhidraza carbonică este prezentă în multe situsuri ale nefronului, incluzând citoplasma şi membranele luminale şi baso-laterale, precum şi celulele roşii ale capilarelor peritubulare.
Situs-ul în care predomină este situat în tubul proximal, unde această enzimă catalizează reacţiile de hidratare/deshidratare, în prezenţa bioxidului de carbon, implicând reabsorbţia bicarbonatului.

Inhibitorii de anhidrază carbonică determină diureza cu bicarbonat de sodiu (diureză alcalină) şi o scădere a depozitelor totale de bicarbonat ale organismului. Inhibitorii de anhidrază carbonică scad producţia de ioni de H^+ şi favorizează rămânerea sodiului în lumen, producându-se astfel diureza. În sânge, se înregistrează o tendinţă la acidoză, datorită creşterii concentraţiilor ionilor de Cl^-.

Acetazolamida

Inhibitorii de anhidrază carbonică sunt reprezentaţi de Acetazolamidă. Din structura Acetazolamidei (Ederen®), gruparea sulfonamidică ($-SO_2NH_2$) este esenţială pentru activitatea ei. Substituţii cu radicali "alchil" în acest punct al moleculei blochează complet efectele ei asupra activităţii anhidrazei carbonice (fig. 111).

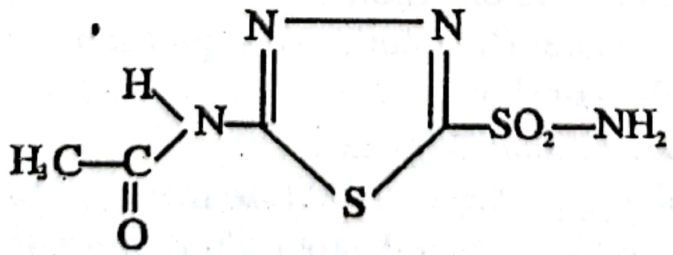


Fig. 111. Acetazolamida

Inhibitorii de anhidrază carbonică sunt bine absorbiţi după administrare orală. Efectele asupra pH-ului urinar apar în 30 minute, după administrarea unei singure doze. Excreţia se realizează prin secreţie tubulară în segmentul al doilea al tubului proximal.

Indicaţii:

- glaucom (umoarea apoasă conţine o mare concentraţie de ion bicarbonat);
- pentru alcalinizarea urinii (acidul uric şi cistina sunt relativ insolubili în urinile acide; excreţia renală a acizilor slabi, cum ar fi Aspirina, este crescută prin creşterea pH-ului urinar);
- reducerea depozitelor totale de bicarbonat în organism (în alcalozele metabolice cronice asociate cu rezistenţă la alte diuretice; în alcalozele metabolice post-hipercapnee);
- "răul acut"de înălţime (apare la peste 3000 m, manifestat prin stare de "slăbiciune", polipnee, vertije, greţuri; în unele cazuri se progresează rapid spre edem cerebral şi pulmonar), dozele de administrat fiind, în acest caz, de 500 mg Acetazolamidă cu o noapte sau 5 nopţi înainte de a urca pe munte.

Alte indicaţii ale Acetazolamidei sunt:

- utilizarea ei ca adjuvant în tratamentul epilepsiilor;
- unele forme de paralizie periodică hipokaliemică;
- pentru a mări excreţia urinară a fosfatului în hiperfosfatemiile severe;
- tratamentul bolii ulceroase.

Reacţii adverse:

- acidoze metabolice hipercloremice (consecinta unei scăderi cronice a depozitelor de bicarbonat);
- litiaze renale (fosfaturia şi hipercalciuria pot apare ca răspuns la bicarbonaturie);
- eliminarea renală de potasiu;
- somnolenţe şi parestezii la doze mari;
- reacţii de hipersensibilizare (febră, prurit, depresie medulară, nefrite interstiţiale).

Scanned with OKEN Scanner

Este contraindicată în cirozele hepatice, unde acest medicament ar duce la scăderea pompării urinare a amoniului ceea ce ar determina dezvoltarea encefalopatiei hepatice.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Acetazolamida** (Ederen®): cu administrare orală, câte 250 mg x 1(4)/zi.
* **Metazolamida** (Neptazan®)
* **Diclorfenamida** (Daronid®), cu administrare orală în doze de 50 mg x 1(4)/zi.

2. Diureticele de ansă

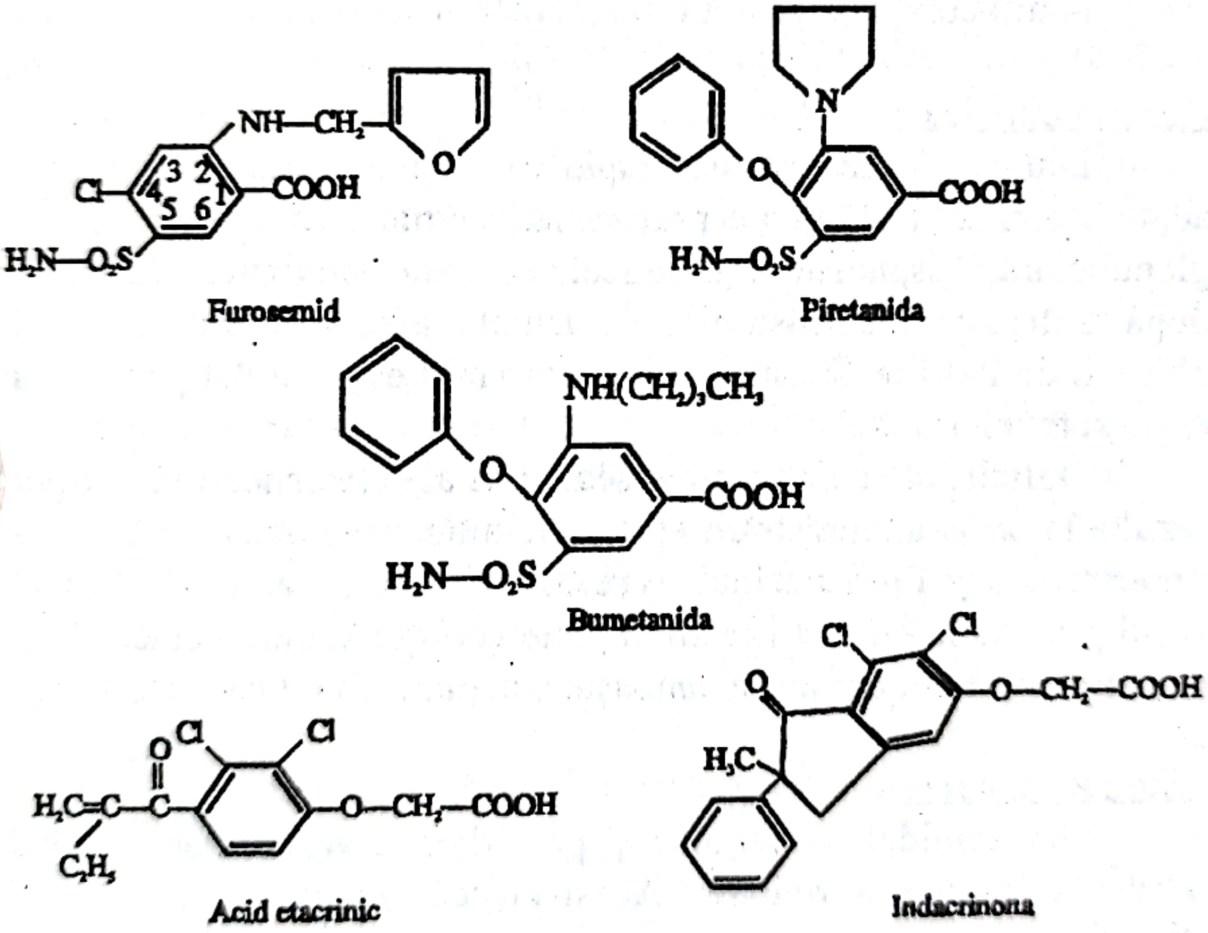


Fig. 112. Diuretice de ansă

Aceşti agenţi terapeutici au acţiune de scurtă durată, de inhibare a reabsorbţiei de NaCl, în grosimea porţiunii ascendente a ansei lui Henle. Datorită capacităţii absorbtive mari de NaCl a acestui

segment, agenţii care acţionează la acest nivel produc un efect diuretic mult mai puternic decât alte grupuri de diuretice.

Două medicamente prototip ale acestui grup sunt Furosemidul şi Acidul etacrinic, precum şi analogi ai Furosemidului (Bumetanida şi Piretanida).

Furosemidul şi analogii săi sunt derivaţi sulfonamidici. Acidul etacrinic este un derivat al acidului fenoxiacetic, care conţine şi o ketonă adiacentă şi un grup metilenic. Derivaţii acidului etacrinic sunt: Indacrinona şi Ticrynafenul. Aceşti doi derivaţi prezintă următoarele proprietăţi:

a. reactivitatea grupelor sulfhidril nu este necesară pentru activitatea diuretică;

b. toţi compuşii de acest tip au activitate uricozurică.

Farmacocinetică

Diureticele de ansă sunt rapid absorbite, iar după exercitarea acţiunii lor, sunt eliminate prin secreţie renală, ca şi prin filtrare glomerulară. Răspunsul la diureticele de ansă este extrem de rapid, după utilizarea administrării i.v. Durata efectului este în mod obişnuit de 2-3 ore. Răspunsul la Furosemid este corelat pozitiv cu rata excreţiei urinare.

Deficite ale componentei secretorii ale clearance-ului lor pot rezulta în urma administrării simultane a unor medicamente, ca Indometacinul şi Probenecidul, care inhibă secreţia acizilor slabi în tubul proximal. Au fost identificaţi metaboliţii Acidului etacrinic şi ai Furosemidului, dar nu se cunoaşte o acţiune diuretică a acestora.

Farmacodinamie

Furosemidul are acţiune şi pe teritoriul venos, determinând scăderea întoarcerii venoase. Acest efect apare înaintea efectului diuretic.

Acest medicament inhibă transportul de NaCl în grosimea porţiunii ascendente a ansei Henle. Efectul său a fost localizat la un situs de transport la nivelul membranei lumenului. La acest nivel există o pompă "activă" de NaCl. Curentul respectiv favorizează o cuplare $Na^+/K^+/2Cl^-$ a sistemului de transport, care este condus prin pompa Na^+,K^+-ATP-ază-dependentă din membrana bazo-laterală.

Scanned with OKEN Scanner

Diureticele de ansă reduc reabsorbţia, atât a Na^+, cât şi a Cl^- şi diminuă potenţialul pozitiv normal din lumen. La concentraţii mari, "in vivo", aceste diuretice inhibă diferite ATP-aze şi sistemul de transport mitocondrial. Probabil, aceste efecte metabolice nu sunt legate de efectele diuretice ale acestor agenţi terapeutici. Grosimea ramurii ascendente a ansei Henle s-ar părea că joacă un rol important pentru echilibrul funcţional al cationilor divalenţi. Inhibarea transportului activ de NaCl determină o creştere asociată de Mg^{2+} şi Ca^{2+}, probabil din cauza scăderii potenţialului pozitiv prin tub. Utilizarea cronică a diureticelor de ansă determină pierdere de Mg^{2+} cu hipomagneziemie severă. Excreţia Ca^{2+} poate fi crescută în mod spectaculos prin administrare de diuretice de ansă şi perfuzii saline, efect care se utilizează în terapia hipercalcemiilor acute. Acest efect trebuie clar distins de acela al thiazidelor care scad excreţia Ca^{2+}.

Diureticele de ansă par să aibă efecte directe asupra fluxului sanguin prin acţiune puternică pe diferite "paturi vasculare". Furosemidul creşte fluxul sanguin în cortexul renal.

Efectele hemodinamice par să implice sistemul renină-angiotensină şi prostaglandinele vasodilatatoare. Cu toate acestea, efectele hemodinamice nu par direct legate de răspunsul diuretic. Furosemidul şi acidul etacrinic ameliorează congestia pulmonară şi scad presiunea de umplere a ventriculului stâng, ca un efect hemodinamic acut, înainte de a determina o creştere importantă a producţiei de urină.

Indicaţii:

Diureticele de ansă prezintă următoarele indicaţii:

- edemul pulmonar acut;
- edemele refractare la dietele cu restricţie de sare sau la tratamente cu alte diuretice puternice;
- hipercalcemia;
- dezordinile hidro-electrolitice din intoxicaţiile cu bromuri, fluoruri şi ioduri şi hiperkaliemie; nu sunt utilizate în intoxicaţiile cu litiu;
- insuficienţa renală acută;
- hiperuricemie (Indacrinona şi Ticrynafenul).

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse ale diureticelor de ansă sunt următoarele:

- creşte eliminarea de sare şi apă la nivelul segmentului distal al nefronului (consecinţa este creşterea secreţiei renale de H^+ şi K^+, iar rezultatul clinic este alcaloza metabolică hipokaliemică);
- creşte eliminarea de Mg^{2+}, cu hipomagneziemie;
- ototoxicitate (reversibilă); efectul este discutabil deoarece ototoxicitatea s-a întâlnit la pacienţii care făceau tratamente cu diuretice de ansă concomitent cu antibiotice aminoglicozidice.

Contraindicaţiile diureticelor de ansă sunt:

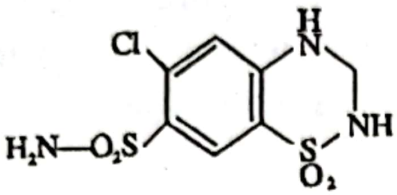
- la pacienţi cu reacţii de idiosincrazie şi hipersensibilitate (pentru că determină nefrite interstiţiale alergice acute);
- la pacienţi cu sensibilitate la alte sulfamide (sulfamide antimicrobiene, thiazide, inhibitori de anhidrază carbonică), putând da reacţii încrucişate.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

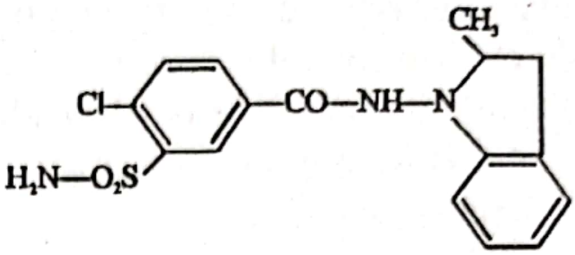
* **Furosemidul** (Lasix®, Furosemid®), se administrează fie i.v. (în edemul pulmonar acut), fie pe cale orală în doze de 1-3 mg/kgc/zi. Se prezintă sub formă de tablete de 20, 40 şi 80 mg şi soluţii conţinând 10 mg/ml sau 40 mg/5 ml, pentru administrare orală sau sub formă de soluţie conţinând 10 mg/ml, pentru injecţii i.m. sau i.v.
* **Acidul etacrinic** (Edecrin®) se prezintă sub formă de tablete de 25 mg şi 50 mg pentru administrare orală sau sub formă de pulbere, 50 mg, pentru realizarea de soluţii pentru injecţii i.v. Dozele la adult sunt de 50-100 mg pe cale orală, iar la copil se administrează 1/4 din doza adultului.
* **Bumetanida** (Bumex®) se prezintă sub formă de tablete de 0,5; 1; 2 mg, pentru administrare orală, sau sub formă de fiole cu 0,5 mg substanţă activă/2 ml soluţie, pentru injecţii i.v. sau i.m.

Scanned with OKEN Scanner

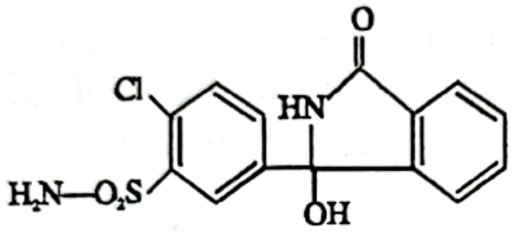
3. Thiazidele



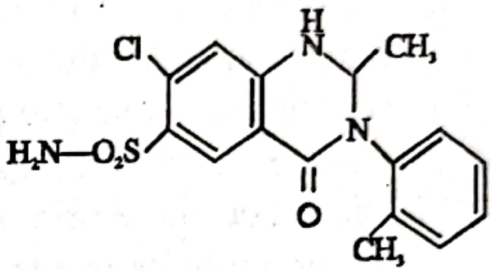
Hidroclorothiazida



Indapamida



Clortalidona



Metolazona

Fig. 113. Hidroclorothiazida şi agenţi farmacologici înrudiţi

Această grupă cuprinde diuretice cu nucleu benzothiazinic, care produc o eliminare hidrosalină, independent de vreun efect pe anhidraza carbonică. Unii compuşi ai acestui grup păstrează o activitate semnificativă de inhibare a anhidrazei carbonice, dar acest efect nu este legat de primul mod de acţiune.

Medicamentele acestui grup sunt numite thiazide, benzothiazide sau diuretice sulfonamidice. Substituţiile şi natura nucleelor heterociclice variază între diferiţi compuşi, dar toţi aceştia păstrează, în comun cu inhibitorii de anhidrază carbonică, un grup sulfonamidic nesubstituit.

Relaţiile structură - efect sunt complexe la thiazide. Există un câmp variat de valori ale intensităţii cu care thiazidele inhibă activitatea anhidrazei carbonice. Pe de altă parte, acţiunea diuretică a fost în mod clar disociată de capacitatea de a inhiba activitatea anhidrazei carbonice. Unii compuşi din acest grup au o activitate hiperglicemică, dar cerinţele structurale pentru acest efect diferă de acelea pentru efectul diuretic la doze echivalente. Toţi compuşii acestui grup au curbe paralele doză-răspuns diuretic şi efecte similare maxime pe excreţia NaCl.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică

Toate thiazidele sunt bine absorbite după administrarea orală, dar există diferenţe în metabolizarea lor.

- **Chlorothiazida**, produsul de origine al grupului, este mai puţin solubil în lipide şi ar putea fi administrat în doze relativ mari.

- **Clorthalidona** este mai lent absorbită şi pare să aibă o durată de acţiune mai mare.

- **Indapamida** este excretată mai întâi prin sistemul biliar şi este utilizată la pacienţi cu insuficienţă renală.

Toate thiazidele sunt secretate prin sistemul secretor de acid organic şi concură, nu se ştie prin ce mecanism, cu secreţia de acid uric, prin intermediul acestui sistem. Ca rezultat, la pacienţii trataţi cu thiazide, rata secretorie a acidului uric poate fi redusă, cu creşterea concomitentă în ser a nivelului de acid uric. În condiţiile "steady state", producţia de acid uric şi, deci, excreţia renală de acid uric nu sunt afectate de thiazide.

Farmacodinamie

Thiazidele inhibă reabsorbţia de NaCl în segmentele proximale ale tubului contort distal. Studii recente au demonstrat un efect pe reabsorbţia de NaCl în timpul excreţiei urinii diluate, în condiţiile supraîncărcării cu apă. Aceste studii au sugerat că situsul acţiunii ar fi la nivelul "segmentului cortical al diluţiei", deoarece acolo nu se înregistrează un efect apreciabil pe concentrarea urinară, în timpul elaborării urinii hipertone. Studii numeroase au arătat că tubul contort este locul de acţiune al thiazidelor şi că acestea nu au efect pe funcţia ramurii ascendente Henle. Unii autori descriu chiar un efect pe reabsorbţia de NaCl în ultima porţiune a tubului contort proximal, dar acest lucru nu a fost confirmat în context clinic. Orice creştere a eliminării NaCl în afara tubului contort proximal, este absorbită la nivelul ramurii ascendente neinhibate a ansei lui Henle.

Se cunosc puţine date despre inhibarea sistemului de transport NaCl prin thiazide. În mod normal, există un potenţial electric negativ al lumenului în tubul contort distal, care este susţinut de reabsorbţia electrogenetică a Na^+. În contrast cu sistemul tubular colector, s-ar părea că, în tubul contort distal, transportul Na^+ nu este dependent de hormonul mineralocorticoid. La acest nivel (tubul

Scanned with OKEN Scanner

contort distal) se descrie un proces reabsorbtiv activ pe Ca^{2+}, care este modulat prin hormonul paratiroidian (PTH). Thiazidele nu inhibă reabsorbţia Ca^{2+} la nivelul acestui situs. La acest nivel se poate realiza chiar o relativă stimulare a reabsorbţiei Ca^{2+}, în timp ce thiazidele inhibă reabsorbţia NaCl. Efectul final este diureza cu NaCl, cu o scădere a excreţiei de Ca^{2+}. Acest efect poate fi ascuns atunci când creşterea de volum a diurezei este supraimpusă de o terapie cronică, cu thiazide.

Analogi şi variante ale thiazidelor:

Clorthalidona, Quinethazona, Metolazona şi **Indapamida** provin din thiazide, fără a se substitui grupul sulfonamidic.

Indicaţii:

- hipertensiunea arterială şi insuficienţa cardiacă congestivă;
- hipercalciuria idiopatică;
- diabetul nefrogen insipid (litiul poate determina diabet nefrogen insipid; thiazidele sunt utilizate în terapie şi în acest caz, dar trebuie monitorizate nivelele serice de litiu, deoarece aceste diuretice pot produce scăderea clearance-ului litiului).

Efectele adverse ale thiazidelor sunt:

- astenie fizică, psihică şi parestezii;
- depleţie de potasiu şi alcaloză metabolică;
- hiperglicemie şi glicozurie la pacienţii susceptibili, la diabetici şi la pacienţii cu teste anormale de toleranţă la glucoză (acest efect este dependent de doză şi este rezultatul afectării pancreatice în eliberarea de insulină sau al unei blocări în utilizarea periferică a glucozei);
- hiperuricemie şi hiperlipidemie;
- hiponatremia;
- reacţii alergice: prurit cutanat, anemie hemolitică, trombocitopenie, pancreatite acute, icter colestatic şi edem pulmonar acut.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii ale thiazidelor. Precauţii.

Se utilizează cu precauţie la pacienţii cu ciroză hepatică, cu depleţie de potasiu şi encefalopatie portală.

Insuficienţa renală poate fi agravată de thiazide.

Thiazidele intensifică toxicitatea digitalicelor, ca urmare a depleţiei de K^+, pe care o determină.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Bendroflumethiazidele** (Naturetin®), se administrează pe cale orală, în doză unică, 2,5-10 mg/zi. Se prezintă sub formă de tablete de 5 mg şi 10 mg.

* **Benzthiazida** (Benzthiazide®, Exna®), se administrează pe cale orală, 25-100 mg/zi, divizat în două doze parţiale. Se prezintă sub formă de tablete de 50 mg.

* **Chlorothiazida** (Chlorthiazide®, Diuril®) se prezintă sub formă de tablete de 250 şi 500 mg şi suspensie conţinând 250 mg/5 ml, pentru administrare orală sau sub formă de pulbere pentru realizarea unei soluţii conţinând 500 mg/20 ml, pentru administrare injectabilă. Doza administrată este de 0,5 - 1 g/zi, divizată în două doze parţiale.

* **Chlorthalidona** (Chlorthalidone®, Hygroton®) se prezintă sub formă de tablete de 25; 50; 100 mg, cu administrare orală. Doza administrată este de 50-100 mg/zi (în doză unică).

* **Cyclothiazida** (Anhydron®) se prezintă sub formă de tablete de 2 mg, cu administrare orală. Doza administrată este de 1-2 mg/zi (în doză unică).

* **Hydrochlorothiazida** (Esidrix®, Hydrodiuril®) se prezintă sub formă de tablete de 25; 50; 100 mg şi soluţie conţinând 10 mg/ml pentru administrare orală. Nefrix(+) se prezintă sub forma de tablete de 25 mg, pentru administrare orală. Doza administrată este de 25-100 mg/zi (în doză unică).

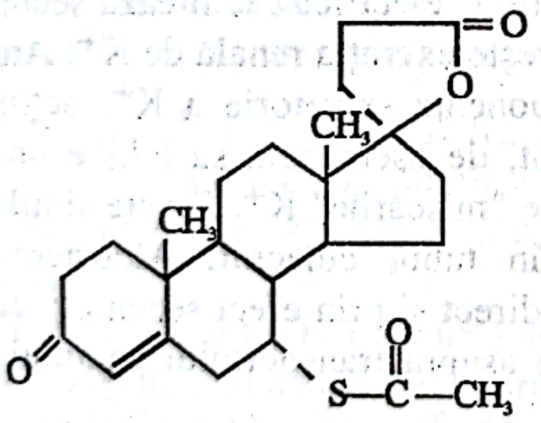
* **Hydroflumethiazida** (Diucardin®, Saluron®) se prezintă sub formă de tablete de 50 mg, pentru administrare orală. Doza totală este de 25-100 mg/zi, divizat în două doze parţiale.

* **Indapamida** (Lozol®) se prezintă sub formă de tablete de 2,5 mg, pentru administrare orală. Doza administrată este de 2,5-10 mg/zi (în doză unică).

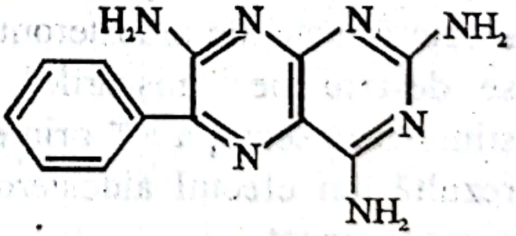
Scanned with OKEN Scanner

* **Methyclothiazida** (Enduron®) se prezintă sub formă de tablete de 2,5 şi 5 mg, cu administrare orală. Doza administrată este de 2,5-10 mg/zi (în doză unică).
* **Metolazone** (Dinlo®, Zaroxolyn®, Microx®) se prezintă sub formă de tablete de 0,5 mg, 2,5; 5; 10 mg, pentru administrare orală. Doza administrată este de 2,5-10 mg/zi (în doză unică).
* **Polythiazide** (Renese®) se prezintă sub formă de tablete de 1; 2; 4 mg, cu administrare orală. Doza administrată este de 1-4 mg/zi (în doză unică).
* **Quinethazone** (Hydromox®) se prezintă sub forma de tablete de 50 mg cu administrare orală. Doza administrată este de 50-100 mg/zi (în doză unică).
* **Trichlormethiazida** (Naqua®) se prezintă sub formă de tablete de 2 şi 4 mg, cu administrare orală. Doza administrată este de 2-8 mg/zi (în doză uniçă).

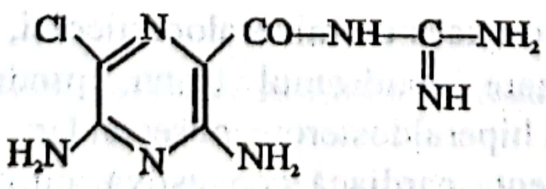
4. <u>Diuretice care economisesc potasiul</u>



Spironolactonă



Triamteren



Amilorid

Fig. 114. Diuretice care economisesc potasiul

Medicamentele din acest grup antagonizează efectele aldosteronului la nivelul tubului colector cortical. Inhibarea poate avea loc prin antagonism direct la nivelul receptorilor citoplasmatici ai hormonului mineralocorticoid (de exemplu, Spironolactona şi Prorenona, doi steroizi sintetici), prin suprimarea reninei sau a generării de angiotensină II (antiinflamatoarele nesteroidice, inhibitorii de convertaza) sau prin inhibarea directă a transportului de Na^+ prin tubul colector (Triamterenul şi Amiloridul). Trimterenul este un derivat pteridinic ce inhibă schimbul distal de Na^+, K^+, H^+.

Farmacodinamie

Întreaga homeostazie a K^+ este controlată de nivelul aldosteronului la segmentele corespunzătoare ale nefronului distal (tubi colectori şi ducte). La o depleţie dată de Na^+, rata secreţiei distale de K^+ este strâns influenţată de nivelele aldosteronului. Secreţia de K^+ este stimulată de nivelele înalte de aldosteron. Se pare că acesta este un efect direct al mineralocorticoizilor pe secreţia de K^+ (sau inhibarea absorbţiei K^+), ca şi un efect secundar pe transportul de Na^+. Absorbţia sodiului în tubul colector generează un potenţial electric lumen-negativ. Această "forţă" electrică facilitează secreţia K^+ în lumen şi, pe această cale, creşte excreţia renală de K^+. Antagoniştii aldosteronului scad componenta secretorie a K^+, acţiune cuplată cu reabsorbţia Na^+, şi pot, de asemenea, să inhibe unele efecte directe ale aldosteronului pe "mişcările" K^+. Efecte similare se descriu pe "mişcările" K^+ în tubul colector. Aldosteronul stimulează secreţia K^+ prin efect direct şi prin efect secundar, care rezultă din efectul aldosteronului asupra transportului sodiului în acest segment.

Indicaţii:

- stările cu exces de mineralocorticoizi, datorate fie unei hipersecreţii primare (sindromul Cohn; producerea ectopică de ACTH), fie unui hiperaldosteronism secundar;
- insuficienţa cardiacă congestivă, cirozele hepatice şi sindromul nefrotic sunt asociate cu retenţie renală de săruri şi scăderea volumului "efectiv" extracelular. Utilizarea thiazidelor sau a agenţilor de ansă contribuie suplimentar la scăderea volumului extracelular şi intensifică, astfel, hiperaldosteronismul secundar.

Scanned with OKEN Scanner

- stările cu răspuns diminuat de secreţie a K^+ pentru prevenirea depleţiei depozitelor intracelulare de K^+.

Efecte adverse:

- Aceste diuretice inhibă sistemul secretor renal de K^+ şi H^+. Acidoza metabolică hiperkaliemică şi hipercloremică sunt efecte dependente de doză, care pot apare când antagoniştii aldosteronului sunt utilizaţi ca unici agenţi diuretici. Efectul este înlăturat prin asocierea cu diuretice thiazidice.

- Compuşii steroizi sintetici (Spironolactona şi Prorenona) pot determina tulburări endocrine, prin efecte agoniste pe alţi receptori steroidici (de exemplu, ginecomastie).

- O posibilă interacţiune a Triamterenului cu Indometacinul poate determina insuficienţă renală acută. Acest efect nu s-a observat la alţi compuşi din acest grup.

- Aceşti agenţi pot determina hiperkaliemii severe, chiar fatale la pacienţii susceptibili.

Contraindicaţiile:

- insuficienţa renală cronică;
- bolile hepatice (deoarece metabolismele Triamterenului şi Spironolactonei sunt afectate şi trebuiesc "ajustate" dozele).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Spironolactona** (Spironolactona®, Alatone®, Aldactone®) se prezintă sub formă de tablete de 25; 50; 100 mg, cu administrare orală.
* **Triamterenul** (Dyrenium®) se prezintă sub formă de tablete de 50 şi 100 mg, cu administrare orală.
* **Amiloridul** (Amiloride®, Midamor®) se prezintă sub formă de tablete de 5 mg, cu administrare orală.

5. Diuretice care acţionează asupra mecanismelor de excreţie a apei:

5.1. Diuretice osmotice

Diureticele osmotice "obligă" excreţia renală a apei prin propriile sale proprietăţi farmacocinetice. De exemplu, Manitolul nu

este metabolizat ci este eliminat ca atare prin filtrare glomerulară, fără o importantă reabsorbţie sau secreţie tubulară. Prin definiţie, diureticele osmotice sunt slab absorbite, ceea ce conduce la ipoteza că ele trebuie administrate pe cale parenterală. Dacă sunt administrate pe cale orală, poate rezulta o diaree osmotică. Acest efect poate fi utilizat pentru a potenţa efectele răşinilor care leagă K^+ sau pentru a elimina diferitele substanţe toxice din tractul gastro-intestinal.

Farmacodinamie

Diureticele osmotice limitează reabsorbţia apei în toate segmentele nefronului, care sunt spontan permeabile la apă: tubul proximal, ramura descendentă a ansei lui Henle şi tubul colector. Prezenţa unei soluţii neresorbabile, cum ar fi Manitolul, previne absorbţia normală a apei prin interpunerea unei importante forţe osmotice. Ca rezultat, volumul urinar creşte concomitent cu excreţia Manitolului, dar se poate să nu aibă loc şi o natriureză.

Indicaţii:

- pentru a creşte volumul urinar, în condiţiile în care hemodinamica renală este compromisă (pacienţii oligurici nu răspund bine la tratamentul cu diuretice osmotice);
- pentru a reduce presiunea intracraniană (în afecţiunile neurologice cu sindrom de hipertensiune intracraniană) şi pentru a reduce presiunea intraoculară (înainte de intervenţiile chirurgicale, în oftalmologie); se folosesc: ureea, glicerolul şi sucroza;
- sindroamele cu hipersecreţie de hormon antidiuretic.

Preparate. Mod de administrare.

* **Manitolul** (Mannitol®, Osmitrol®) se administrează pe cale parenterală, i.v., prezentându-se sub formă de soluţie având concentraţii de 5; 10; 15; 20; 25 %.

5.2. Antagoniştii hormonului antidiuretic (ADH)

Farmacodinamie

Antagoniştii ADH inhibă efectele ADH-ului, la nivelul tubului colector. Acest efect se realizează la nivelul treptei următoare

Scanned with OKEN Scanner

generării AMPc, prin ADH, deoarece efectele AMPc însuşi pot fi antagonizate de aceste medicamente în moduri variate.

Efecte adverse:

- Manitolul este rapid distribuit în compartimentul extracelular şi extrage apa din cel intracelular. Consecinţele sunt: hiponatremia şi creşterea volumului lichidului extracelular. Acest efect poate fi dezastruos la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi poate produce edem pulmonar.

- Cefaleea, greţurile şi vărsăturile, se întâlnesc la pacienţii trataţi cu diuretice osmotice.

- În cazul tratării cu antagonişti de ADH pot apare: diabet insipid nefrogenic; hipernatremii; efecte secundare asociate litiului: tremurături, obnubilare, leucocitoză, acidoză renală tubulară (se face tratamentul cu Amilorid).

ANTIDIURETICELE

Vasopresina

Este un nonapeptid secretat de neuronii supraoptic şi paraventricular din hipotalamus, depozitat în hipofiza posterioară şi eliberat de aceasta, ca răspuns la creşterea tonicităţii plasmei sau scăderea presiunii sanguine. Posedă proprietăţi antidiuretice şi vasopresoare. Efectul antidiuretic se realizează în urma cuplării Vasopresinei cu receptorii V_2 de la nivelul celulelor tubulare renale.

Cea mai bună administrare este cea parenterală. Se mai poate administra pe cale inhalatorie. Timpul de înjumătăţire este de 20 minute. Este metabolizată hepatic. O cantitate mică de Vasopresină este excretată ca atare, prin urină. (Vezi capitolul respectiv din cadrul medicaţiei cu acţiune asupra musculaturii netede.)

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse după administrarea Vasopresinei sunt: cefalee, greţuri, crampe abdominale, reacţii alergice. În supradozări s-au semnalat hiponatremii.

Vasopresina trebuie utilizată cu precauţie la coronarieni. Efectele Vasopresinei pot fi potenţate de următoarele medicamente: Clorpropamida, Clofibratul şi Carbamazepina.
Inhalarea Vasopresinei poate fi ineficientă la persoanele care prezintă congestie nazală.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Sunt indicate pentru a obţine efect antidiuretic, următoarele:
* **Vasopresina apoasă** (Pitressin synthetic®), cu acţiune de scurtă durată; se administrează pe cale i.m., s.c. şi i.v.; Dozele utilizate sunt de 5-10 U, pe cale s.c. sau i.m., la interval de 3-6 ore (în diabetul insipid) şi 0,1-0,5 U/minut, pe cale i.v. (în sângerările gastro-intestinale); este condiţionat în flacoane cu 20 unităţi presoare/ml (sau în flacoane de 0,5 ml sau de 1 ml).
* **Tanatul de vasopresină** (Pitressin Tannate în Oil®), pentru administrare i.m., în doze de 2,5 U, la intervale de 24-72 ore; este condiţionat în flacoane de 1 ml, conţinând 5 unităţi presoare/ml.

* **Desmopressin** (Concentraid®, D.D.A.V.P.), se prezintă sub formă de soluţie conţinând 4 g/ml, pentru administrare injectabilă şi soluţie pentru administrare la nivelul mucoasei nazale; soluţia pentru administrare la nivelul mucoasei nazale, conţine 0,1 mg/ml. Dozele utilizate sunt de 10-40 g/zi, divizate în 2-3 doze parţiale, în administrare prin inhalaţii nazale şi 0,5-1 ml din soluţia cu concentraţie de 4 g/ml, la fiecare 8-12 ore. Acest preparat este indicat în terapia cronică a diabetului insipid. De asemenea, este utilizat pentru tratarea hemofiliei A şi a bolii lui Von Willebrand.

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIA ELECTROLIŢILOR

Potasiul

Rolul potasiului în organism

În organismul viu, potasiul prezintă următoarele roluri:

1. rol structural (prin cantitatea sa mare, de aproximativ 150 g), reprezentând principalul constituent al scheletului osmolar intracelular;

2. participă la menţinerea electroneutralităţii mediului celular, în care majoritatea constituenţilor (ionii de Cl^-, proteinele, fosfaţii sunt anionici), K^+ având sarcină pozitivă;

3. rol în procesul de circulaţie a apei între diferitele sectoare hidroosmolare;

4. rol în menţinerea unui echilibru acido-bazic normal (pierderile renale sau extrarenale de K^+, care produc o hipopotasemie se asociază cu alcaloză extracelulară însoţită de acidoză intracelulară. Acumularea intracelulară a ionilor de H^+ explică urinile acide care apar şi se menţin în perioada de refacere a stocurilor i.c. de K^+; aceasta va forţa scoaterea Na^+ şi a ionilor de H^+ ce au pătruns în celulă în perioada de constituire a depleţiei potasice); K^+ intervine în menţinerea homeostaziei acido-bazice şi prin efectul său asupra reabsorbţiei renale de $HCO3^-$: încărcarea cu K^+ scade reabsorbţia tubulară de $HCO3^-$, în timp ce depleţia de K^+ o măreşte. Administrarea de K^+ este necesară şi în acelaşi timp suficientă pentru corectarea unei alcaloze metabolice hipopotasiemice. Efectul nu mai apare însă, dacă concomitent este prezent un stimul puternic al reabsorbţiei tubulare de Na^+.

5. concentraţia normală a K^+ în celule şi în afara lor şi un raport normal cu Na^+ în aceste sectoare hidroosmolare stau la baza procesului electrogenetic de care depinde activitatea nervoasă şi musculară (nervii şi muşchii fac parte din ţesuturile cele mai sensibile atât la hipo-, cât şi la hiperpotasemie); parezele sau paraliziile musculare, precum şi tulburările de ritm cardiac domină tabloul

Scanned with OKEN Scanner

clinic al bolnavilor prezentâînd o creştere sau o scădere marcată a K^+.

6. procesul de creştere (care înseamnă formarea de celule noi) se însoţeşte de o retenţie de K^+ (fiecare gram de azot proteic care intră în structura celulei presupune încorporarea a 3 mmoli de K^+.

7. rol în sinteza hepatică sau musculară de glicogen (această sinteză necesită încorporarea unei cantităţi de 0,36 mmoli K^+/g glicogen format);

8. rol în procesul de reglare a sintezei multor hormoni:

- creşterea fiziologică a K^+ stimulează secreţia de insulină şi de glucagon;
- creşterea fiziologică a K^+ stimulează sinteza de catecholamine;
- creşterea fiziologică a K^+ stimulează sinteza de aldosteron;
- creşterea fiziologică a K^+ stimulează sinteza de STH;
- K^+ poate inhiba atât sinteza, cât şi eliberarea de renină printr-un mecanism intrarenal direct (astfel, potasiul, un stimul presupus al secreţiei de aldosteron, inhibă renina, alt stimul presupus al aldosteronului).

Bilanţul potasiului în organism

1. Aportul de K^+ este asigurat de cantităţile existente în alimente. O dietă mixtă conţine 2-7 g K^+ (50-150 mEq K^+), cantitate echivalentă cu 5,7-11,1 g KCl.

Potasiul se găseşte în cantitate mare în:

- carne, viscere;
- legume (cartofi, pătrunjel rădăcină, spanac, ţelină, morcov) şi sucuri de legume (sucul de roşii);
- fructe (pepene galben, caise, banane, piersici) şi sucurile de fructe (sucul de ananas, de portocale, de grapefruit, de mere, de struguri).

2. Absorbţia digestivă a K^+ are loc la nivelul intestinului şi prezintă trei caracteristici:

- este apreciabilă (80-90 % din cantitatea ingerată);
- este eficientă (are loc chiar şi la cantităţi mici ingerate);
- este rapidă (în 25 minute, jumătate din K^+ ingerat trece bariera intestinală).

Scanned with OKEN Scanner

3. Eliminarea de K^+ (aproximativ 50-100 mEq/zi) se face în circa în cea mai mare parte (80-90 %) pe cale renală. Un procent mai mic se elimină pe cale digestivă (4-16 %) sau cutanată. Controlul eliminărilor de renale de potasiu este realizat de către aldosteron, care, la nivelul tubului distal, creşte reabsorbţia de Na^+, în schimbul eliminării în tub a K^+.

4. Valoarea medie plasmatică a K^+ (după Rongier şi colab.) se situează în jurul cifrei de 3,6 mEq/l (3,7 mEq/l pentru bărbaţi şi 3,3 mEq/l pentru femei). Valorile normale medii sunt considerate cele cuprinse între 4-5,6 mEq/l.

5. Controlul homeostaziei K^+ este asigurat de:

a. **insulină**, care scade concentraţia extracelulară a K^+, prin creşterea captării cationului în ficat şi muşchiul scheletic; creşte cantitatea de K^+ reţinută de celulă şi promovează transferul potasiului din spaţiul extracelular în spaţiul intracelular, atunci când concentraţia extracelulară creşte.

b. **glucagonul**, care prezintă acţiune kaliuretică şi efect de eliberare a K^+ din ficat. Acţiunea glucagonului asupra homeostaziei potasice este indirectă, întrucât glucagonul creşte secreţia de insulină atât direct, cât şi prin creşterea glicemiei. În plus, în doze farmacologice, glucagonul stimulează secreţia de STH, cu efect bine cunoscut de creştere a captării de K^+ în muşchii periferici, precum şi secreţia de catecholamine.

c. **catecholaminele**, care stimulează captarea tisulară de K^+ şi atenuează hiperpotasemia produsă de perfuzia cu KCl;

d. **aldosteronul**, care scade concentraţia plasmatică a K^+ prin creşterea captării tisulare;

e. **mecanismul renal de reglare a K^+** care este dependent de capacitatea maximă de eliminare urinară, apreciată la 35-40 mEq K^+/h.

Hiperpotasemiile

Cauzele hiperpotasemiilor:

1. Aport excesiv de potasiu prin:
   - administrare orală de KCl;

Scanned with OKEN Scanner

- administrare i.v. rapidă de KCl;
- administrare de sânge conservat;
- administrare de preparate conţinând potasiu.

2. Eliberarea de potasiu din celule în:
- acidozele metabolice (diabetică, lactică) şi acidozele respiratorii;
- stări catabolice importante (infecţii severe, denutriţii acute);
- distrucţii tisulare: sindromul de zdrobire, arsuri;
- administrarea de succinilcholină, α-adrenergice;
- chemoterapia limfomului Burkitt;
- liza rapidă a celulelor leucemice;
- hemolize;
- efort intens;
- unele intervenţii chirurgicale;
- hipoxia severă;

3. Scăderea eliminărilor renale din:
- insuficienţa renală acută;
- insuficienţa renală funcţională;
- insuficienţa renală cronică în stadiul terminal;
- insuficienţa corticosprarenaliană, hipoaldosteronismul;
- tratamentul cu diuretice (Spironolactonă, Triamteren, Amilorid);
- depleţia sodică.

Manifestările clinice ale hiperpotasemiei sunt nespecifice. Hiperpotasemia poate determina: astenie, crampe musculare, abolirea reflexelor osteotendinoase, uneori paralizia musculaturii extremităţilor sau a musculaturii respiratorii, distensia abdominală şi, mai rar, diaree. La nivel cardio-vascular, hiperpotasemia determină: scăderea ritmului cardiac, aritmii, iar la valori mai mari, oprirea cordului. Presiunea arterială scade, mergând până la colaps.
Semnele EKG prezintă o mare valoare diagnostică: creşte amplitudinea undei T ("T ascuţit"), dispare unda P, apare lărgirea complexului QRS şi traseu bifazic QRS-T. Tot pe EKG pot deveni evidente: bradicardia sinusală, blocul a-v de gradul I, ritmul nodal sau idioventricular, tahicardia ventriculară, fibrilaţia ventriculară.

Scanned with OKEN Scanner

La valori mai mari ale hiperpotasemiei, poate apare confuzia mintală şi chiar decesul.

Tratamentul hiperpotasemiilor include:

1. restricţia ingestiei de alimente bogate în K^+;

2. combaterea tulburărilor hidrice şi în special acido-bazice (în cazuri grave, se folosesc soluţii alcalinizante, care permit trecerea K^+ în celule şi scăderea concentraţiei extracelulare de K^+; sunt utile şi soluţiile saline hipertone, deoarece Na^+ poate antagoniza K^+, la nivelul miocardului, având totodată şi un efect diluţional);

3. administrarea (orală sau prin clismă) a unor răşini schimbătoare de ioni: se produce o trecere a K^+ din sânge în intestin, mărind eliminările digestive; fiecare gram de răşină blochează în intestin aproximativ 1-3 mEq K^+, în schimbul a 1-3 mEq Na^+; la oligurici se are în vedere faptul că retenţia de Na^+ (50-100 mEq/24 ore) poate precipita sau agrava sindromul edematos, insuficienţa cardiacă congestivă sau HTA0;

4. administrarea de glucoză şi insulină: asigură trecerea intracelulară a potasiului, în special în ficat şi muşchiul scheletic (efectul este accentuat prin creşterea pH-ului sangvin cu ajutorul soluţiilor alcalinizante);

5. gluconatul de calciu, 10 ml din soluţia 10 %, administrat i.v. şi repetat după 2-3 ore scade efectul cardiotoxic al potasiului, prin acţiunea antagonică Ca^{2+} - K^+ (dacă bolnavul este digitalizat, injecţia de calciu poate fi periculoasă).

În cazurile în care, soluţiile terapeutice de mai sus, nu determină o scădere a hiperpotasemiei sau când valorile continuă să crească (de exemplu, în insuficienţa renală acută), indicaţia majoră de tratament este hemodializa sau dializa peritoneală. Hemodializa prezintă şi avantajul corectării concomitente a hiponatremiei şi acidozei.

Scanned with OKEN Scanner

Hipopotasemiile

Cauzele hipopotasemiilor:

1. Scăderea aportului de $K^{\pm}$ în:
   - aport caloric parenteral fără potasiu;
   - inaniţie, anorexie.
2. Creşterea eliminărilor de potasiu:

2.1. Pierderi digestive:
   - vărsături (stenoză pilorică), aspiraţie gastrică;
   - diaree, sindrom Zollinger-Ellison;
   - fistule biliare ori intestinale;
   - laxative în exces;
   - uretero-enterostomie;
   - tumoră viloasă rectală sau sigmodiană.

2.2. Pierderi renale:
   - aminoaciduria renală (sindromul Fanconi);
   - acidoza tubulară renală (sindromul Lightwood-Albright);
   - deficienţa renală genetică de secreţie tubulară de potasiu;
   - reluarea diurezei după insuficienţa renală acută;
   - pielonefritele cronice "cu pierdere de potasiu";
   - hiperaldosteronismul primar şi secundar;
   - sindromul Bartter;
   - boala Cushing sau tratamentul prelungit cu corticosteroizi;
   - sindromul Mach;
   - tratamentul diuretic prelungit;
   - tratamentul cu Amfotericina B, Carbenoxolonă;
   - poliuria osmotică (Manitol, glucoză, soluţii saline hipertone);
   - cetoacidoza diabetică;
   - boala cronică cu bilanţ azotat negativ;
   - leucemia mieloidă cronică.

3. Trecerea potasiului în celule în:
   - insulinom;
   - alcaloze metabolice sau respiratorii;
   - paralizia periodică (unele forme);
   - perfuzii cu glucoză hipertonică;
   - intoxicaţia cu bariu.

Scanned with OKEN Scanner

4. Diluţia lichidului extracelular (perfuzii masive).

Manifestările şi consecinţele hipopotasemiilor sunt multiple, afectând numeroase funcţii şi organe. Deşi ele sunt evidente la valori sub 3 mEq/litru semne discrete se constată şi la valori situate între 3,5 şi 3,2 mEq/l.

1. Semnele generale includ: iritabilitate, anorexie, vărsături (măresc pierderile), sete (în general, datorită deshidratării), astenie, iar în cazurile grave, obnubilare.

2. Semnele de modificare a reactivităţii neuromusculare includ: abolirea reflexelor osteotendinoase, dispariţia răspunsului idiomuscular (specifică hipopotasemiei), pareze şi plegii ale musculaturii striate (tetraplegii, paralizia musculaturii cefei, a musculaturii respiratorii), a musculaturii netede (atonie gastrică, ileus paralitic, hipotensiune) sau a musculaturii cardiace (dilataţia miocardului şi apariţia insuficienţei cardiace). Această categorie de manifestări este frecvent întâlnită şi se datoreşte hiperpolarizării celulelor musculare indusă de hipopotasemie.

3. Semnele de alterare renală constiuie aşa-zisa "nefropatie kaliopenică", expresie a leziunilor tubulare, uneori ireversibile, care se poate manifesta printr-o poliurie, depăşind uneori 10 l în 24 ore, rezistentă la vasopresină.

4. La nivelul cordului, hipopotasemia determină: extrasistole atriale, nodale sau ventriculare, tahicardii atriale şi ventriculare, fibrilaţie ventriculară şi oprirea cordului. Un alt efect al hipopotasemiei este scăderea conducerii miocardice, mergând până la bloc a-v complet cu sindrom Adams-Stokes. Modificările EKG apar la valori sub 3 mEq/l şi sunt reprezentate de: scăderea amplitudinii undei T, denivelare S-T, alungirea intervalului Q-T mascată, de obicei, de apariţia undei U (undă "contopită" TU).

Tratamentul hipopotasemiilor

Trebuie să vizeze, pe de o parte, înlăturarea cauzelor, iar, pe de altă părte, acoperirea deficitului existent.

Tratamentul pe cale orală constă în administrarea clorurii de potasiu, mai rar sub formă de soluţie, mai frecvent sub formă de pulbere. Tabletele de clorură de potasiu pot fi iritante pentru tractul

Scanned with OKEN Scanner

gastro-intestinal, putând chiar produce eroziuni ale mucoasei şi hemoragii digestive.

Când deficitul de potasiu nu este sever, el poate fi acoperit printr-o dietă corespunzătoare, bogată în sucuri de fructe, legume uscate sau supe de legume. Se poate suplimenta cantitatea de potasiu din aceste preparate, prin adaosul pulberii de clorura de potasiu.

În hipopotasemiile severe sau atunci când calea orală nu poate fi folosită (la comatoşi, bolnavi cu vărsături), potasiul poate fi administrat pe cale i.v.

Una dintre condiţiile fiziopatologice în care administrarea de potasiu este de importanţă vitală, este reprezentată de hipopotasemia care apare în cursul tratamentului cetoacidozelor diabetice severe. În aceste situaţii, se vor administra cantităţi mari, care depăşesc în general 10 g KCl, adică 135 mEq/24 ore, chiar în hipopotasemiile marcate.

Ritmul clasic de 10-25 mEq/oră şi doza maximă de 100-200 mEq/24 ore, pot fi insuficiente în deficitele mari de potasiu, care reprezintă până la 1/3 din capitalul în potasiu al organismului. Administrarea dozelor mari (uneori, până la 400 mEq/24 ore), într-un ritm alert, nu poate fi făcută, decât în cazurile în care potasemia este foarte scăzută şi când, la dozările repetate ale potasiului plasmatic, valorile sale scad. În plus, se urmăreşte în permanenţă bolnavul, din punct de vedere electrocardiografic.

Clorura de potasiu se va administra întotdeauna diluată în ser fiziologic sau ser glucozat 5 %, adăugând la 250 ml, câte 5-10 ml din soluţia de KCl 20 % (deci, 54-108 mEq K^+, la 1000 ml soluţie). Administrarea se face i.v. lent.

Administrarea i.v. a KCl este contraindicată la bolnavii cu oligurie sau anurie.

Pe lângă tratamentul acut al unei hipopotasemii severe, trebuie să se asigure şi în zilele următoare, un aport crescut de potasiu pentru a asigura refacerea proteinelor tisulare distruse. Această refacere necesită 3 mEq K^+ la fiecare gram de azot (N) proteic reţinut. În administrarea de aminoacizi, retenţia optimă de azot în proteine necesită concomitent 5 mEq K^+ la 1 gram azot aminoacidic.

La bolnavii aflaţi sub tratament diuretic, suplimentarea aportului de KCl cu 60 mEq/24 ore, este suficientă pentru a preveni

Scanned with OKEN Scanner

hipopotasemia, în 80 % din cazuri. Unii autori sugerează că imposibilitatea repleţiei potasice, în celelalte 20 % din cazuri, s-ar datora eliberării de Aldosteron, ca urmare a stimulului reprezentat de însăşi administrarea de KCl. (A.B.Schwartz, 1975, citat de Iulian Mincu şi colaboratorii, 1978). La aceşti bolnavi, creşterea aportului măreşte paralel şi kaliureza. Kaliureza poate fi diminuată prin administrarea unor medicamente care economisesc potasiul: Spironolactona, Triamterenul, sau Amiloridul.

Influenţarea farmacologică a homeostaziei fosfocalcice este prezentată în capitolul corespunzător din cadrul "Farmacologiei sistemului endocrin".

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL NEFRO-LITIAZELOR

Principalele tipuri de nefrolitiaze care pot beneficia de tratament medicamentos sunt:

1. Litiazele calcice pot fi determinate de hipercalciurie, hiperoxalurie şi hipocitraturie. Hipercalciuria şi hiperoxaluria provoacă suprasaturarea urinii în special cu săruri de calciu; citratul produce oxalaţi de calciu (mult mai solubili) şi inhibă precipitarea lor în soluţie.

2. Litiazele necalcice apar cel mai frecvent la persoanele care prezintă tulburări în metabolismul ureei, ceea ce creează condiţii pentru formarea calculilor de uraţi. Formarea uraţilor este favorizată de o urină cu un pH foarte acid (pH < 5,5).

Conducerea terapiei

1. În litiazele calcice se recomandă:

- **Dietă** cu restricţie de calciu sau cu reducerea alimentelor bogate în oxalaţi (spanac, ceai de tei, ciocolată, arahide etc.).

- **Diureticele thiazidice** scad excreţia calciului şi a oxalaţilor prin urină şi scad, deci, proporţia formării calculilor.

- **Celuloza - fosfat de sodiu** (Calcisorb®) leagă calciul la nivelul intestinului, reduce excreţia urinară de calciu şi poate reduce formarea calculilor.

- **Uralyt®** şi **Uralyt-U®** (**Faralyt®** şi **Faralyt-U®**) sunt complexe medicamentoase obţinute din extracte vegetale asociate cu săruri, utilizate în acest tip de litiaze renale. Preparatele acţionează prin alcalinizarea urinii, ceea ce determină o scădere a intensităţii procesului de formare a calculilor (calcici, respectiv, urici).

2. În litiazele cu uraţi se foloseşte terapia cu:

- **Allopurinol** (Zyloric®, Allopurinol®), un inhibitor de xantinoxidază care reduce oxidarea xantinei şi hipoxantinei în acid

Scanned with OKEN Scanner

uric. Produşii neoxidaţi sunt mai solubili şi se elimină mai uşor decât acidul uric. Efectele adverse sunt reprezentate de: manifestări digestive, nevrite, necroze vasculare, inhibiţia hematopoiezei, leziuni hepatice şi renale. Dozele administrate sunt de 200 - 400 mg/zi. Se prezintă sub formă de comprimate de 0,100 g. Este utilizat şi în terapia de fond a gutei, ca medicaţie uricostatică.

- **Citratul de potasiu**, care alcalinizează urina, poate fi administrat profilactic, pentru a preveni formarea calculilor puri de acid uric.

- Preparatele româneşti, **Covalitin-1$^{(+)}$**, **Covalitin-2$^{(+)}$** şi **Covalitin-3$^{(+)}$**, sunt răşini sintetice chelate cu diferiţi ioni.

Covalitin-1$^{(+)}$, ce conţine magneziu, sodiu şi potasiu, este indicat în litiaza cu oxalaţi de calciu.

Covalitin-2$^{(+)}$, ce conţine amoniu, sodiu şi potasiu, este indicat în litiaza cu calculi puri de acid uric.

Covalitin-3$^{(+)}$, ce conţine calciu, sodiu şi potasiu, este indicat în litiaza cu fosfat de calciu şi magneziu.

Preparatele sunt contraindicate în sarcină şi ulcerul gastroduodenal. Efectele adverse sunt rare şi apar după tratamente îndelungate (tulburări de iritaţie a mucoasei gastrice şi, uneori, dezechilibre electrolitice).

3. Litiaza renală cu fosfat amonio-magnezian este totdeauna secundară infecţiei căilor urinare cu germeni care produc amoniac, prin descompunerea ureei sau apare la persoane care ingeră zilnic cantităţi mari de alcaline. La bolnavii cu infecţie urinară vor fi administrate antibiotice conform antibiogramei şi se va reduce aportul de fosfor, prin evitarea consumului de lapte şi a derivatelor sale. Resorbţia intestinală a fosforului va fi redusă prin administrarea de săruri de aluminiu sub formă de gel (carbonat sau hidroxid de aluminiu), după mesele principale şi seara, la culcare.

Tratamentul litiazelor renale, indiferent de natura calculilor, se realizează sub supraveghere strictă medicală: clinică şi paraclinică (tablou hematologic şi biochimic sanguin şi urinar; examene radiologice; echografie).

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN BOALA PEPTICĂ ACIDĂ

Boala peptică acidă include: ulcerul peptic (gastric şi duodenal), refluxul gastro-esofagian şi stările fiziopatologice hipersecretorii, cum ar fi sindromul Zollinger-Ellison. Patogenia ulcerului peptic nu este pe deplin elucidată. Este cunoscut cu claritate faptul că hipersecreţia de acid gastric şi pepsină este necesară pentru dezvoltarea unui ulcer peptic. Pe de altă parte, factorii legaţi de rezistenţa mucoasei la acid, în special producţia de mucus gastro-duodenal şi secreţia bicarbonatului de către celulele epiteliale, pot fi la fel de importante. Date recente sugerează un rol al bacteriei *Helicobacter pylori* (numită în trecut, *Campylobacter pylori*) în patogeneza ulcerului.

1. Antiacidele

Antiacidele gastrice sunt baze slabe care reacţionează cu acidul clorhidric gastric, pentru a forma o sare şi apă. Utilizările lor în boala ulceroasă peptică relizează, astfel, pe de o parte, reducerea acidităţii gastrice şi, pe de altă parte, deoarece pepsina este inactivă în soluţii cu un pH mai mare de 4, reducerea activităţii peptice.

1.1.Cele mai multe dintre antiacidele utilizate în mod curent, sunt combinaţii ale sărurilor de aluminiu, magneziu şi calciu:

- hidroxidul de aluminiu, o capacitate neutralizantă a acidului de 3,2 mEq/ml;
- hidroxidul de aluminiu cu o capacitate neutralizantă a acidului de 1,3 mEq/ml;

Scanned with OKEN Scanner

- hidroxidul de aluminiu asociat cu hidroxid de magneziu şi simeticonă, cu o capacitate neutralizantă a acidului de 4,8 mEq/ml;
- hidroxidul de aluminiu asociat cu hidroxid de magneziu cu o capacitate neutralizantă a acidului de 2,7 mEq/ml;
- hidroxidul de aluminiu asociat cu hidroxid de magneziu, cu o capacitate de neutralizare a acidului de 5,1 mEq/ml.

1.2. <u>Bicarbonatul de sodiu</u> este un agent antiacid puternic, foarte solubil şi care reacţionează aproape instantaneu cu acidul clorhidric:

$$NaHCO_3 + HCl = NaCl + H_2O + CO_2$$

Acest compus se absoarbe rapid din intestin. Astfel, el poate provoca o alcaloză sistemică şi retenţie de lichide. De aceea, nu este indicată utilizarea lui pe termen lung. Un gram de bicarbonat neutralitează 120 ml acid clorhidric 0,1 N.

1.3. <u>Carbonatul de calciu</u> reacţionează mai lent decât bicarbonatul de sodiu, dar este foarte eficient în neutralizarea acidului gastric:

$$CaCO_3 + 2HCl = CaCl_2 + H_2O + CO_2$$

Aproximativ 10 % din clorura de calciu produsă este absorbită, putând apare <u>efecte secundare</u> de hipercalcemie şi fenomene de rebound ale hiperaciditătii. La doze mai mari de 2 g poate determină hipersecreţie reactivă de acid clorhidric. La nivelul intestinului formează din nou carbonat de calciu, care, dacă se administrează cu lapte, favorizează declanşarea sindromului "lapte-alcaline", caracterizat prin hipercalcemie, alcaloză, nefrocalcinoză, mai ales la bolnavii cu insuficienţă renala. Alte efecte secundare care pot apare după administrarea carbonatului de calciu sunt reprezentate de reducerea absorbţiei magneziului şi hipofosfatemie, mai ales atunci când există un regim sărac în fosfaţi. Sărurile de calciu au un efect constipant; se pot forma chiar concreţiuni calcare în intestin (mai frecvent când se administrează după hemoragii digestive).

Un gram de carbonat de calciu neutralitează 210 ml acid clorhidric 0,1 N. Acest antiacid nu se foloseşte pe termen lung.

1.4. <u>Hidroxidul de aluminiu</u> reacţionează cu acidul clorhidric, formând clorură de aluminiu şi apă, astfel:

$$Al(OH)_3 + 3HCl = AlCl_3 + 3H_2O$$

Scanned with OKEN Scanner

Există o mare variabilitate în ceea ce priveşte solubilitatea diferitelor preparate de hidroxid de aluminiu şi, deci, variaţii privind proporţia neutralizării acidului (după cum s-a menţionat mai sus).

Clorura de aluminiu formată este în general insolubilă şi produce, în unele cazuri, constipaţia. Ea leagă unele medicamente (de exemplu, Tetraciclina) şi fosfatul, împiedicând absorbţia lor. Acest efect asupra fosfatului este utilizat terapeutic la pacienţii cu insuficienţă renală şi boli osoase. Hidroxidul de aluminiu creşte absorbţia calciului, putând determina hipercalcemie, hipermagneziemie şi magneziurie.

1.5. **Fosfatul de aluminiu** exercită o acţiune mai slabă decât hidroxidul, dar este preferat când se urmăreşte evitarea pierderilor de fosfor.

1.6. **Hidroxidul de magneziu** reacţionează cu acidul clorhidric aproape cu aceeaşi promptitudine, ca şi hidroxidul de sodiu:

$$Mg(OH)_2 + 2HCl = MgCl_2 + 2H_2O$$

Spre deosebire de hidroxidul de sodiu, hidroxidul de magneziu este relativ insolubil. Această relativă insolubilitate aproape dispare pe stomacul gol, putându-se, astfel, prelungi efectele sale neutralizante. Sărurile de magneziu produse sunt slab absorbite. Numai o cantitate mică de magneziu este absorbită, dar aceasta are semnificaţie clinică numai în condiţiile în care insuficienţa renală alterează excreţia urinară.

1.7. **Oxidul de magneziu** (magnesia usta, magnesia calcinata) are o mare capacitate de acţiune, 1 g neutralizând 432 ml acid clorhidric, cu formare de clorură de magneziu. La nivelul intestinului se transformă în cea mai mare parte în carbonat de magneziu, având un efect laxativ. În doze mari, se poate produce absorbţie intestinală, determinând efecte adverse, cum ar fi: tulburări neurologice de tip deprimant, tulburări neuromusculare şi cardio-vasculare.

1.8. **Peroxidul de magneziu** este un amestec de oxid de magneziu cu cel puţin 24 % peroxid de magneziu, insolubil în apă. Alături de

Scanned with OKEN Scanner

efectul de neutralizare a acidului clorhidric este şi un antiseptic intestinal prin eliberarea de oxigen. De asemenea, are efecte laxative.

1.9. **Trisilicatul de magneziu** formează în prezenţa acidului clorhidric, clorură de magneziu cu acţiune neutralizantă şi bioxid de siliciu, de consistenţă gelatinoasă, cu rol protector pentru mucoasa gastrică. Prezintă, de asemenea, efecte adsorbante şi laxative.

Ţinând cont de modul de acţiune asupra acidului clorhidric gastric, antiacidele gastrice pot fi grupate în doua categorii:

a. alcalinizante sau antiacide sistemice (substante cu caracter bazic slab, solubile în apă, care, administrate în exces, produc alcalinizarea sucului gastric; folosite în doze mari şi pe termen lung, surplusul care ajunge în intestin, se absoarbe la acest nivel şi determină o alcaloză sistemică): bicarbonatul de sodiu;

b. antiacide neutralizante (substanţe capabile să reducă aciditatea sucului gastric, dar fără să alcalinizeze conţinutul stomacului; se resorb puţin la nivel intestinal, deoarece cationul câştigă în intestin un anion şi nu prezintă pericolul alcalozei sistemice): carbonatul de calciu, hidroxidul de aluminiu, fosfatul de aluminiu, hidroxidul de magneziu, oxidul de magneziu, peroxidul de magneziu.

Indicaţiile antiacidelor:

După mese, acidul gastric este produs într-o proporţie de aproximativ 45 mEq/oră. O doză unică de 156 mEq de antiacid, administrată la o oră după masă, neutralizează eficient acidul gastric pentru 2 ore. O a doua doză administrată la 3 ore după masă, menţine acest efect timp de 4 ore după masă. Relaţia doză-răspuns a antiacidelor este variabilă, în funcţie de capacitatea secretorie gastrică (unele persoane sunt "hipersecretorii", altele "hiposecretorii") şi de proporţia în care antiacidul este eliminat din stomac. În plus, trebuie amintită capacitatea neutralizantă foarte variată a antiacidelor. Preparatele antiacide disponibile, în funcţie de compoziţia lor, prezintă diferite capacităţi neutralizante (până la de 7 ori).

Antiacidele sunt indicate în ulcerele duodenale. Beneficiul lor în ulcerul gastric este mai puţin clar. În terapia ulcerului duodenal, se administrează 140 mEq de antiacid, la o oră şi la 3 ore după fiecare masă şi înainte de culcare. Antiacidele grăbesc vindecarea

Scanned with OKEN Scanner

ulcerului duodenal, dar nu ameliorează durerea. Tabletele antiacide sunt, în general, neutralizante slabe şi ar trebui un număr foarte mare de tablete pentru a asigura doza necesară. Ele nu sunt recomandate pentru tratamentul ulcerului peptic activ.

Astfel, un regim antiacid optim pentru boala peptică ulceroasă activă - un regim care ar realiza neutralizarea maximă a acidului gastric pentru o perioadă de 24 ore - ar putea fi realizat prin utilizarea a 140 mEq de lichid antiacid, administrat la o oră şi la trei ore după mese şi înainte de culcare. Volumul actual al antiacidului administrat ar putea fi ajustat, pentru a realiza 140 mEq cu efect de neutralizare a acidului.

Studii recente sugerează că se poate realiza grăbirea vindecării, atît cu tablete, cît şi cu lichide antiacide, la doze mult mai mici decât cele necesare pentru a neutraliza acidul gastric. Este posibil ca efectul benefic al antiacidelor să reflecte, uneori, mai mult decât o simplă neutralizare a acidului gastric, de exemplu şi o acţiune citoprotectoare directă sau legarea unor substanţe potenţial "agresive" faţă de mucoasa gastrică.

Antiacidele sunt indicate şi în terapia refluxului gastro-esofagian. Antiacidele în combinaţie cu acidul alginic (Gaviscon) reduc refluxul acid şi ameliorează simptomele.

Antiacidele au fost utilizate pentru ameliorarea durerii în: esofagite, ulcer gastric şi duodenal. Se pare, însa, că nu este suficientă o simpla doză de antiacid pentru ameliorarea durerii în aceste afecţiuni.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Dintre preparatele cu antiacide disponibile în prezent, se pot menţiona:

* **Gastrisan**$^{(+)}$ (oxid de magneziu asociat cu carbune medicinal şi pulbere de foi de belladona), se prezintă sub formă de pulbere, din care se administrează pe cale orală, cîte o linguriţă la 1-2 ore după mesele principale. Oxidul de magneziu se administrează în doze de 0,5 g pentru efectul antiacid şi de 5-10 g pentru efectul laxativ.

* **Peromag**$^{(+)}$ (Peroxid de magneziu), se prezintă sub formă de comprimate de 500 mg, cu administrare pe cale orală. Dozele sunt aceleaşi ca pentru oxidul de magneziu.

Scanned with OKEN Scanner

* **Trisilicalm**(+) (Trisilicat de magneziu), se prezintă sub formă de comprimate de 500 mg; se administrează la 2 ore, după mese, 1-4 comprimate.
* **Dicarbocalm**(+) (Carbonat de magneziu asociat cu trisilicat de magneziu şi carbonat de calciu), se prezintă sub formă de comprimate, cu administrare pe cale orală.
* **Gastrosedol**(+) (Carbonat de magneziu asociat cu bismut cortonic şi silicat de aluminiu), pentru administrare orală.
* **Carbonatul de calciu**, obtinut prin sinteza, se administrează în doză de 1-2 g, la 1-2 ore după mesele principale, asociat cu alte antiacide.
* **Calmogastrin**(+) (Hidroxid de aluminiu coloidal), se prezintă sub formă de comprimate cu administrare pe cale orală.
* **Alternagel**® (Hidroxid de aluminiu): 44 ml neutralizează 140 mEq acid.
* **Amphojel**® (Hidroxid de aluminiu): 107 ml neutralizează 140 mEq acid.
* **Gelusil-II**® (Hidroxid de aluminiu asociat cu hidroxid de magneziu şi simeticonă): 29 ml neutralizează 140 mEq acid.
* **Maalox**® (Hidroxid de aluminiu asociat cu hidroxid de magneziu): 52 ml neutralizează 140 mEq acid.
* **Maalox TC**® (Hidroxid de aluminiu asociat cu hidroxid de magneziu): 25 ml neutralizează 140 mEg acid.
* **Mylanta-II**® (Hidroxid de aluminiu asociat cu Hidroxid de magneziu şi simeticonă): 27 ml neutralizează 140 mEq acid.

Reacţii adverse:

Reacţiile adverse la antiacide includ adesea o modificare a mediului intestinal. Aşa după cum s-a menţionat, sărurile de magneziu produc adesea diaree, iar hidroxidul de aluminiu poate determina constipaţie. Aceste efecte pot fi evitate, fie prin combinarea antiacidelor, fie prin alternarea compuşilor cu aceste efecte.

Alte probleme posibile ale utilizării antiacidelor sunt legate de absorbţia cationului (sodiu, magneziu, aluminiu, calciu) şi alcalozele sistemice. Din fericire, aceste efecte se manifestă clinic numai la pacienţii cu leziuni renale.

Scanned with OKEN Scanner

În doze mari, conţinutul în sodiu al unor antiacide, poate constitui un risc pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă.

2. Substanţe care inhibă secreţia gastrică

Secreţia gastrică acidă se află sub controlul a trei agonişti principali: histamina, acetilcholina şi gastrina. Calea comună finală se relizează prin pompa de protoni H^+,K^+-ATP-aza. Pentru a inhiba secreţia acidă gastrică, se vor folosi inhibitori ai activităţii primelor două secretagoge, menţionate mai sus, şi inhibitori ai pompei de protoni.

2.1. Antagonişti ai receptorilor histaminici H_2

După introducerea lor în terapie, pe la mijlocul anului 1970, aceşti compuşi s-au bucurat de o acceptare pe scară largă. Sunt utilizate: **Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina** (vezi capitolul "Autacoizi"). Aceşti compusi pot reduce într-o proporţie de peste 90 % secreţia acidă gastrică bazală, stimulată de alimente, şi secreţia nocturnă după o singură doză. Date numeroase confirmă că aceste medicamente sunt eficiente în vindecarea ulcerelor gastrice şi duodenale şi în prevenirea recurenţei acestora. În plus, ele sunt importante în tratamentul medical al sindromului Zollinger-Ellison şi al stărilor hipersecretorii gastrice, cum ar fi mastocitozele sistemice.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Suprimarea secreţiei nocturne pare să fie cea mai importantă determinantă în proporţia vindecării ulcerelor duodenale. Deşi se recomandă administrarea acestor agenţi terapeutici de cel puţin 2 ori/zi, o singură doză, seara, înainte de culcare poate fi suficientă şi este cel mai uşor acceptată de către pacienţi.

Pentru ulcerul activ, pot fi utilizate:

* **Cimetidina** (Tagamet®) poate fi administrată în doze de 300 mg x 4/zi, 600 mg x 2/zi sau 800 mg seara, înainte de culcare. Cimetidina (Tagamet®) se prezintă sub formă de tablete de 200, 300, 400

şi 800 mg sau soluţie cu 300 mg/5 ml, pentru uz intern. Se mai prezintă sub formă de soluţie apoasă (300 mg/2 ml) pentru administrare injectabilă.

* **Ranitidina şi Nizatidina**, în doze de 150 mg x 2/zi sau 300 mg seara, înainte de culcare. Ranitidina (Zantac®) se prezintă sub formă de tablete de 150 mg şi 300 mg, şi sirop cu 15 mg/ml, pentru administrare orală. Pentru administrarea parenterală, este condiţionată sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 0,5 sau 25 mg/ml. Nizatidina (Axid®) se prezintă sub formă de capsule de 150 mg sau 300 mg, pentru administrare pe cale orală.

* **Famotidina**, în doze de 20 mg x 2/zi sau 40 mg seara, înainte de culcare. Famotidina (Pepcid®) se administrează pe cale orală (tablete de 20 mg şi 40 mg sau 400 mg pulbere pentru suspensie, cu un conţinut de 40 mg/5 ml suspensie) şi pe cale parenterală (soluţie conţinând 10 mg/ml).

Pentru a preveni recurenţele, jumătate din dozele de mai sus, pot fi administrate zilnic, la culcare.

Reacţii adverse:

Toti antagoniştii receptorilor H_2 sunt în general bine toleraţi şi determină efecte secundare puţine. Experienţa clinică cea mai îndelungată a fost obţinută cu Cimetidina; în legătură cu acest medicament au fost raportate stări confuzionale, în special la pacienţii mai în vârstă. Terapia cu Cimetidină, în special când este de lungă durată şi în doze mari, poate determina ginecomastie reversibilă. Acest efect advers a fost foarte rar raportat după terapia cu Ranitidină şi Famotidină. Cimetidina determină creşterea dependentă de doză a prolactinei serice şi poate altera metabolismul estrogenilor la bărbat. Cefaleea apare la 34 % dintre pacienţii trataţi cu Famotidină sau Ranitidină. Foarte rar, au fost semnalate cazuri de anomalii hematologice reversibile, după tratamentul cu aceşti agenţi terapeutici. Cimetidina determină, de asemenea, lezarea metabolismului microsomal hepatic al unor medicamente, cum ar fi: Warfarina, Teofilina, Diazepamul şi Fenitoina. Ranitidina are un efect mai slab asupra metabolismului hepatic, iar Famotidina şi Nizatidina nu prezintă nici un efect în acest sens.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia combinată

Deşi combinarea antagoniştilor receptorilor H_2 cu antiacidele este prescrisă pe scară largă, ea este mai puţin raţională din punct de vedere practic. Deşi la pacienţii care au primit această combinaţie, s-a raportat o creştere a pH-ului intragastric pentru o perioadă mai mare de 24 ore, nu s-a constatat un beneficiu în ceea ce priveşte accelerarea vindecării sau ameliorarea durerii.

Boala refractară

Boala refractară rămâne o problemă, în special pentru persoanele în vârstă şi pentru fumători (tutun). O alternativă farmacologică accesibilă, pentru cazurile refractare, o constituie înlocuirea antagonistului H_2 iniţial utilizat, cu un alt antagonist al receptorilor H_2 sau cu Omeprazol sau cu un agent "citoprotector". Pacienţii cu sindrom Zollinger-Ellison necesită adesea doze mai mari din aceste medicamente (peste 2400 mg/zi Cimetidină, de exemplu).

2.2. Agenţi antimuscarinici

Antagoniştii cholinoreceptorilor (discutaţi în capitolul respectiv, din cadrul SNV) sunt agenţi terapeutici recent introduşi în tratamentul acestor afectiuni, ca adjuvanţi ai antagoniştilor receptorilor H_2, în special la pacienţii refractari la tratamentul cu antagonişti anti-H_2 sau la aceia cu durere nocturnă.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Pirenzepina** (Gastrozepin®) este un agent antimuscarinic, cu acţiune relativ selectivă pe receptorul muscarinic gastric M_1. Se prezintă sub formă de cp de 25 mg. Se administrează câte 2 cp dimineaţa şi seara, înainte de mese. În cazuri grave, doza se creşte la 3 cp x 2/zi. Pentru profilaxia recidivelor se administrează 1 cp x 2/zi.
* **Anisotropina** (Valpin®), se prezintă sub formă de tablete de 50 mg, cu administrare pe cale orală.
* **Atropina**, se prezintă sub formă de tablete de 0,4 mg şi 0,6 mg cu administrare orală, şi soluţie injectabilă (0,05; 0,1; 0,3; 0,4; 0,5; 0,8 şi 1 mg/ml).

Scanned with OKEN Scanner

* **Clidinium** (Quarzan®), se prezintă sub formă de capsule de 2,5 mg şi 5 mg, cu administrare orală.
* **Dicyclomine** (Bentyl®), se prezintă sub formă de capsule de 10 şi 20 mg, şi sirop cu 10 mg/5 ml, pentru administrare orală, şi sub formă de soluţie injectabilă conţinând 10 mg/ml.
* **Glycopyrrolate** (Robinul®), se prezintă sub formă de tablete de 1 mg şi 2 mg, pentru administrare orală şi sub formă de soluţie injectabilă conţinând 0,2 mg/ml.
* **Hexocyclium** (Tral®), se prezintă sub formă de tablete de 25 mg, cu administare pe cale orală.
* **Isopropamida** (Darbid®), se prezintă sub formă de tablete de 5 mg , cu administrare orală.
* **Mepenzolate** (Cantil®), se prezintă sub formă de tablete de 25 mg, cu administrare orală.
* **Methantheline** (Banthine®), se prezintă sub formă de tablete de 50 mg, pentru administrare orală.
* **Methscopolamine** (Pamine®), se prezintă sub formă de tablete de 2,5 mg, cu administrare orală.
* **Oxyphencyclimina** (Daricon®), se prezintă sub formă de tablete de 10 mg, cu administrare orală.
* **Propanthelina** (Pro-Banthine®), se prezintă sub formă de tablete de 7,5 mg şi 15 mg, cu administrare pe cale orală.
* **Tridihexethyl** (Pathilon®), se prezintă sub formă de tablete de 25 mg, cu administrare orală.
* **Butilscopolamina** (Buscopan, Scobutil(+)), se prezintă sub formă de comprimate conţinând 10 mg bromura de N-butilscopolamină; soluţie injectabilă condiţionată în fiole a 1 ml, conţinând 10 mg Scobutil şi supozitoare pentru adulti cu 10 mg, iar pentru copii cu 7,5 mg Scobutil. Doze la adult: 1 cp x 3(4)/zi, 1 fiola x 1(3)/zi, injectii i.m. sau i.v. lent, 1 supozitor x 1(5)/zi. Există şi Scobutil-Compus(+) (Buscopan-Compositum), fiole cu 0,020 g bromură de N-butilscopolamină şi 2,5 g noraminofenazonă. Dozele la adult, în colici puternice, sunt: o fiola i.v. lent; în celelalte cazuri, o fiola i.m. Există şi preparate sub formă de supozitoare, cu 0,010 g bromură de N-butilscopolamină şi 1 g noraminofenazonă (la adult, doza este de 1-4 supozitoare/zi).

Scanned with OKEN Scanner

* **Antidepresivele triciclice** (prezentate în detaliu, în capitolul "Medicaţia bolilor psihice") pot, de asemenea, să promoveze vindecarea ulcerelor peptice, dar mecanismul lor precis de acţiune (blocada receptorilor H_2, a receptorilor muscarinici sau a ambelor categorii de receptori) nu este clar.

2.3. Acetazolamida

Este o sulfonamidă, folosită iniţial ca diuretic, apoi şi ca inhibitor al secreţiei gastrice. Acţionează prin inhibarea anhidrazei carbonice (enzimă cu rol important în producerea de acid clorhidric), reducând răspunsul acido-secretor la orice stimul (detaliile sunt prezentate în capitolul "Diuretice şi antidiuretice").

Acetazolamida (Ederen®) este disponibilă sub formă de capsule, cu eliberare sustinuta a substantei active, conţinând 500 mg. Se administrează pe cale orală, în doze de 250 mg x 1(4)/zi. Se mai poate administra şi pe cale parenterală, sub formă de soluţie conţinând sarea de sodiu a substanţei active.

2.4. Inhibitorii pompei de protoni

* **Omeprazolul** (Prilosec®) este un derivat benzimidazolic, care inhibă celulele parietale gastrice ale pompei de protoni (H^+,K^+-ATP-aza). Medicamentul devine activ în mediul acid al canaliculelor secretorii ale celulei parietale, deci, el este un promedicament şi, probabil, acţionează pe faţa externă a membranei. O singură doză zilnică, poate inhiba 100 % secreţia acidă gastrică.

Omeprazolul a fost recent introdus în tratamentul refluxului gastro-esofagian sever sau în boala refractară la tratament. Este de asemenea utilizat în sindroamele hipersecretorii, cum ar fi: sindromul Zollinger-Ellison, neoplaziile endocrine multiple şi mastocitozele sistemice. Omeprazolul se prezintă sub formă de capsule de 20 mg, pentru administrare orală. Initial, se administrează o doză unică zilnică de 60 mg.

Efectele adverse ale medicamentului sunt reprezentate de: supresie completă, prelungită a secreţiei acide, asupra colonizării bacteriene a stomacului şi hipergastrinemie. La şobolani, administrarea cronică a unor doze mari de Omeprazol determină dezvoltarea tu-

Scanned with OKEN Scanner

morilor carcinoide gastrice. Acest aspect nu a fost raportat la pacienţii umani.

2.4. Octreotide

Octreotidul este un analog sintetic al somatostatinului, cu acţiune de lungă durată. Inhibă semnificativ secreţia diferiţilor hormoni peptidici circulanţi, precum şi secreţiile gastrică şi pancreatică. Au fost raportate cazuri de pacienţi cu sindrom Zollinger-Ellison, care au fost tratate cu Octreotide, constatându-se ameliorări ale simptomelor sau, în alte cazuri, au fost semnalate scăderi ale dimensiunilor metastazelor sau încetinirea creşterii tumorii. Deoarece medicamentul se administrează pe cale parenterală, utilizarea sa pentru această indicaţie este limitată.

3. Adsorbante şi protectoare ale mucoasei

Aceste substanţe, administrate în doze mari, se fixează pe mucoasa gastrică şi duodenală, formând un "pansament" protector faţă de aciditatea sucului gastric, de unde şi denumirea ce li se mai dă de "pansamente gastrice". Au şi efect constipant.

3.1. Sucralfatul

Sucralfatul este un dizaharid sulfatat, folosit pentru terapia bolii ulceroase peptice. Mecanismul său de acţiune constă în legarea sa selectivă de ţesutul ulcerat necrotic, unde el poate acţiona ca o barieră fată de acid, pepsină şi bilă. În plus, Sucralfatul poate absorbi direct sărurile biliare.

Medicamentul este eficient în vindecarea ulcerelor duodenale. El nu se absoarbe sistemic şi prezintă puţine efecte adverse.

Doza este de 1 g x 4/zi, pe stomacul gol (cu cel puţin o oră înainte de masă). El necesită, de asemenea, un pH acid, pentru a fi activat şi nu trebuie administrat simultan cu antiacide sau antagonişti ai receptorilor H_2.

Sucralfatul (Carafate®) se prezintă sub formă de tablete de 1 g, cu administrare orală.

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Compuşii de bismut coloidali

Aceşti compuşi par, de asemenea, să acţioneze prin legarea lor selectivă la un ulcer, învelindu-l şi protejându-l faţă de acid şi pepsina. Compuşii de bismut coloidali pot, de asemenea, să aibă o acţiune antimicrobiană faţă de *Helicobacter pylori*. În Europa, a fost testat şi se foloseşte pe scară largă, **Bismutatul tripotasic dicitrat**, cu efecte favorabile atât pentru ulcerul duodenal, cât şi pentru ulcerul gastric. Efectele adverse sunt minime. Au fost semnalate cazuri de enecefalopatie, după administrarea pe o perioadă mare de timp a altor compuşi cu bismut. Nu a fost semnalat acest efect, după utilizarea Bismutatului tripotasic dicitrat.

Dintre sărurile de bismut, mai sunt disponibile **Bismutul subnitric** şi **Bismutul subcarbonic**, insolubile în apă, care acţionează ca pansamente cu efecte slabe. La doze mici, au efecte constipante, iar la doze mari, de peste 20 g, sunt laxative. După tratamentul cu săruri de bismut, scaunele capată o culoare închisă, simulând melena (se formează sulfura de bismut).

În prezent, utilizarea acestor săruri de bismut este extrem de limitată, datorită fenomenelor toxice generale pe care le produc, în urma absorbţiei, favorizate de supradozare (methemoglobinemie, colaps, prin absorbţia de nitriţi solubili; apoi, encefalopatii mioclonice, cefalee).

Bismutul subnitric asociat cu carbonatul de magneziu şi bicarbonatul de sodiu, intră în compoziţia preparatului românesc **Ulcerotrat**(+).

3.3. Carbenoxolona

* **Carbenoxolona** este un derivat sintetic al acidului glicirizinic (glicozid din *Gliciriza glabra* sau *licviritia*) cu efecte favorabile atât asupra ulcerului gastric, cât şi asupra ulcerului duodenal.

Mecanismul de acţiune al Carbenoxolonei nu este pe deplin elucidat. Se pare că relizează o creştere a producţiei, secreţiei şi vîscozităţii mucusului intestinal. Deşi proprietăţile sale de vindecare a ulcerului sunt evidente, medicamentul are un efect secundar major de tip aldosteronic, manifestat prin: hipertensiune, retenţie de lichide şi hipokaliemie, care îi limitează utilizarea clinică. Administrarea

Scanned with OKEN Scanner

concomitentă a Spironolactonei, ţine sub control retenţia de lichide, dar înlătura efectul de vindecare a ulcerului. Tiazidele previn retenţia de sodiu, fără a înlătura efectul favorabil în boala peptică.

Carbenoxolona este contraindicată la cardiaci şi hipertensivi. Doze: 50-100 mg x 3/zi, în cure prelungite până la 3 luni.

3.4. Prostaglandinele

Prostaglandinele sunt prezentate în detaliu în capitolul "Autacoizi".

* **Misoprostolul** este un analog metilat al PGE_1, indicat pentru profilaxia ulcerelor induse prin administrarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Deşi PG sunt produse de către mucoasa gastrică şi acest lucru ne sugerează ipoteza că ele ar determina un efect citoprotector, totuşi, la dozele necesare în experimentele pe animale, pentru a realiza profilaxia sau vindecarea ulcerelor, principalul mecanism de acţiune al PG pare să fie inhibarea secreţiei gastrice. Se pare că acest efect este mediat prin inhibarea producţiei AMPc. Unii autori sugerează ipoteza că AMPc este mesagerul secund major care mediază secreţia acidă histamin-indusă. Misoprostolul determină diaree (efect dependent de doză) şi efect stimulator asupra uterelor (de aceea, el este contraindicat la femeile la care există posibilitatea unei sarcini).

Misoprostolul (Cytotec®) se prezintă sub formă de tablete de 200 g, cu administrare pe cale orală.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTE STIMULATOARE ALE MOTILITATII GASTRO-INTESTINALE

1. Agonisti ai receptorilor muscarinici şi anticholinesterazice

Mecanismele cholinergice sunt responsabile de modularea fenomenelor motorii la nivelul intestinului. De aceea, unii agenţi cholinomimetici, cum ar fi **Bethanecholul**, sunt eficienţi în stimularea motilităţii gastro-intestinale. Administrat pe cale s.c., Bethanecholul determină un răspuns maxim, după 30 minute. Medicamentul creşte presiunea la nivelul sfincterului esofagian (când aceasta este mai slabă) şi este eficient în terapia refluxului gastro-esofagian.

De asemenea, în tratamentul postoperator al ileusului paralitic, se pot administra inhibitori de cholinesteraza, cum ar fi Neostigmina (Vezi capitolul "Parasimpaticomimetice", din cadrul medicaţiei SNV).

2. Metoclopramida

Stimulează motilitatea gastro-intestinală şi este un puternic agonist al receptorilor dopaminergici centrali. Are, de asemenea, proprietăţi cholinomimetice. Se pare că această proprietate se explică mai mult printr-o acţiune de sensibilizare a celulelor musculare netede intestinale la acţiunea acetilcholinei, decât printr-o acţiune directă pe receptorii acetilcholinei. Aceste proprietăţi contribuie la realizarea efectului de stimulare asupra tractului gastro-intestinal. Medicamentul determină accelerarea clearance-ului esofagian, creşte puţin presiunea sfincterului esofagian, accelerează golirea gastrică şi scurtează timpul tranzitului intestinului subţire. Efectul de antagonist dopaminergic central este responsabil în primul rând de proprietaţile sale antiemetice.

Metoclopramida este indicată în:

- hipomotilitatea gastrică;
- gastropareza diabetică;
- hipomotilitatea gastrică postvagotomii;
- tulburări ale tranzitului gastric;,

Scanned with OKEN Scanner

- reflux gastro-esofagian cronic (unde medicamentul scade incidenţa "arsurilor" gastrice), deşi efectele pe termen lung sunt nesigure;

- ca medicament antiemetic, utilizat în special, în asociaţie cu chimioterapia anticanceroasă şi în urgenţele chirurgicale sau în timpul travaliului pentru a preveni aspiraţia conţinutului gastric.

Efectele secundare ale Metoclopramidei sunt reprezentate de:

- somnolenţă;
- nervozitate;
- reacţii distonice;
- parkinsonism;
- diskinezie tardivă;
- creşterea eliberării prolactinei pituitare, determinând galactoree şi tulburări ale ciclului menstrual.

Farmacocinetica

Metoclopramida este rapid absorbită, atingând maximul de concentraţie, după o singură doză orală, în 40-120 minute. Timpul plasmatic de înjumătăţire este de aproximativ 4 ore. Excreţia se face mai ales pe cale renală.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Metoclopramida** (Reglan®) se prezintă sub formă de tablete de 10 mg, sirop (5 mg/5 ml sirop) şi formă de soluţii injectabile (5 mg/ml).

Doza uzuală este de 10 mg x 4/zi, cu administrare pe cale orală, în timpul meselor şi seara, înainte de culcare.

Doze mai mari, de peste 1-2 mg/kgc, sunt utilizate în asocierea cu chimioterapia anticanceroasă, pentru efectul antiemetic.

3. Domperidonul

Este un antagonist al receptorilor dopaminergici, acţionând asupra receptorilor D_2 periferici. Creşte motilitatea gastro-intestinală şi are şi acţiune antiemetică.

S-a demonstrat experimental, că Dopamina produce relaxarea musculaturii netede gastro-esofagiene la cobai, dar, ţinând cont de toţi antagoniştii care antagonizează această acţiune (Prazosinul

Scanned with OKEN Scanner

> Fentolamina > Domperidonul > Haloperidolul), unii autori au avansat ipoteza că ea ar reacţiona la acest nivel pe α-adrenoceptori ("Pharmacology", H.P.Rang and M.M.Dale, 1991). Domperidonul ar creşte, deci, motilitatea gastro-esofagiană, prin blocarea α_1-adrenoceptorilor şi, astfel, ar scade efectul relaxant, mediat prin aceşti receptori.

Din punct de vedere al efectelor clinice, Domperidonul determină creşterea presiunii scăzute a sfincterului esofagian (inhibând, astfel, refluxul gastro-esofagian), stimulează golirea stomacului şi creşte peristaltismul duodenal. Nu stimulează secreţia acidă gastrică.

Este indicat în golirea gastrică, în refluxul gastric cronic şi ca antiemetic.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Domperidomul** (Motilium®) se prezintă sub formă de tablete de 10 mg, cu administrare pe cale orală.

Dozele difera în funcţie de indicaţie:

- pentru tulburările de motilitate gastro-intestinală, se administrează câte 10 mg x 3(4)/zi cu 15-30 minute înainte de mesele principale şi seara, înainte de culcare;
- pentru greţuri şi vărsături se administrează câte 20 mg x 3(4)/zi.

Pentru copii nu s-au stabilit dozele.

MEDICAMENTE ANTIEMETICE

Greaţa şi vărsăturile pot apare în următoarele condiţii fiziologice sau fiziopatologice:

- sarcina;
- răul de mişcare;
- obstrucţii gastro-intestinale;
- ulcer peptic;

- intoxicaţii medicamentoase;
- infarctul de miocard;
- insuficienţă renală;
- hepatite;
- în timpul chimioterapiei cancerului.

Mecanismele fiziologice responsabile de producerea greţurilor şi a vărsăturilor nu sunt complet cunoscute. Coordonarea activităţii motorii complexe a stomacului şi a musculaturii abdominale se face în "centrul vomei", care este localizat în formaţiunea reticulată bulbară. Centrul vomei primeşte impulsuri din zona chemoreceptoare "trigger", localizată la baza ventriculului IV cerebral, în aparatul vestibular şi în alte arii. Zona trigger este stimulată de stimulii chimici, cum ar fi agenţii chimioterapeutici, aparent prin activarea receptorilor dopaminergici sau a receptorilor serotoninergici.

Categoriile majore de agenţi antiemetici sunt:

1. <u>Antihistaminicele anti-H_1</u>:

1.1. Cu nucleu fenotiazinic:

* **Prometazina** (Romergan®)

1.2. Etanolamine:

* **Difenhidramina** (Benadryl®)

Antihistaminicele cu activitate antiemetică bună (cum ar fi, de exemplu, Difenhidramina) determină importante efecte antimuscarinice şi sedative. Se pare că amândouă aceste efecte plus efectul de blocare a receptorilor H_1 contribuie la realizarea unei acţiuni antiemetice bune, eficiente.

Ele sunt în mod special indicate în: greţurile şi vărsăturile asociate cu "răul de mişcare", probabil datorită acţiunii de deprimare specifică a conducerii nervoase în căile vestibulo-cerebeloase. (Detalii sunt prezentate în capitolul "Autacoizi")

2. <u>Neurolepticele cu structura fenotiazinică</u>:

* **Clorpromazina**
* **Proclorperazina** (Compazine®)
* **Trietilperazina**

Fenotiazinele blochează receptorii dopaminergici din zona chemoreceptoare trigger şi din alte arii ale creierului. Deşi aproape

toate fenotiazinele posedă unele acţiuni antiemetice, utilizarea lor este limitată de gradul sedării asociat cu acţiunea antiemetică. Alte efecte secundare care le limitează utilizarea sunt simptomele extrapiramidale, în special distoniile (pot fi severe când sunt utilizate doze mari pentru combaterea greţurilor şi vărsăturilor care apar în cursul chimioterapiei). Distoniile pot fi tratate prin administrare i.v. a 50 mg Difenhidramină. (Pentru detalii se va consulta capitolul "Neuroleptice" din cadrul farmacologiei bolilor psihice)

3. Agentii anticholinergici

Sunt reprezentati de **Scopolamină**, fiind utilizaţi în mod special pentru profilaxia "răului de mişcare" (vezi capitolul respectiv din farmacologia SNV).

4. Metoclopramida (Reglan®) are o acţiune colinomimetică (sensibilizează receptorii pentru acetilcholină la acţiunea acesteia şi cuplarea receptor-agonist) şi de antagonist dopaminergic central. Este indicată în tratamentul formelor severe de greţuri şi vărsături.

5. Domperidomul (Motilium®) este un antagonist al receptorilor dopaminergici, acţionând asupra receptorilor D_2 periferici. Este indicat ca antiemetic în doze de 20 mg x 3(4)/zi, pe cale orală.

6. Ondansetron este inhibitor al receptorilor 5-HT_3 şi a fost recent introdus pentru prevenirea greţurilor şi vărsăturilor induse de chimioterapia anticanceroasă (vezi capitolul "Autacoizi").

7. Derivatii de Marijuana

*** Tetrahidrocanabinol** (THC)

*** Dronabinol**

Sunt indicaţi ca antiemetice la pacienţii la care alte antiemetice nu au fost eficiente. Mecanismul de acţiune ale acestor două medicamente este necunoscut, dar se pare că implică receptori ai zonei chemoreceptoare trigger.

8. Corticosteroizii au şi acţiuni antiemetice (mecanismele de realizare ale acestui efect nu sunt elucidate).

Scanned with OKEN Scanner

9. Sedativele-hipnotice din grupa Benzodiazepinelor sunt adesea utilizate pentru profilaxia greţurilor şi vărsăturilor.

10. Antiemeticele cu acţiune periferică

Sunt reprezentate de următoarele grupe de medicamente:

10.1. Anestezicele locale:

* **Procaina clorhidrica**, soluţie 1 %, administrată oral câte 1-3 linguri o dată;

* **Benzocaina** (Anestezina, Etoform®), sub formă de bomboane, produc o hipoestezie a mucoasei gastrice, fiind utilă în vărsături determinate de iritaţia mucoasei.

10.2. **Bioxidul de carbon**, administrat sub formă de sifon, sau degajat din amestecul a două soluţii, una acidă şi una alcalină (poţiunea Rivieri), exercită un efect slab antivomitiv.

10.3. **Medicamente din droguri vegetale** (menta, melissa, musetelul, anisonul), administrate sub formă de infuzie sau decoct, favorizează eliminarea gazelor din intestin şi atenuează senzaţia de greaţă şi vomă, dacă acestea sunt determinate de meteorism.

SUBSTITUENŢI AI ENZIMELOR DIGESTIVE

1. Pepsina

Pepsina este o enzimă proteolitica din sucul gastric, secretată sub formă inactivă de pepsinogen şi activată în mediul acid. Este utilă în hipoclorhidrii şi aclorhidrii. În terapii este folosit un extract clorhidric de mucoasă gastrică de porc. Se administrează împreună cu acidul clorhidric.

Preparatul **Acidopeps**(+), se prezintă sub formă de comprimate, conţinând clorhidrat de acid glutamic 500 mg şi pepsină 100 mg. Acidul clorhidric (eliberat treptat din clorhidratul de acid glutamic) şi pepsina substituie factorii corespunzători, deficitari în secreţia gastrică.

Scanned with OKEN Scanner

Acidopepsul este indicat în stări dispeptice prin hipoaciditate sau anaciditate gastrică.

Dozele indicate sunt: 1-2 comprimate dizolvate în apă, pe cale orală, în timpul meselor principale.

Reactiile adverse sunt minime. Trebuie semnalat, însă, faptul că tratamentul îndelungat poate provoca dizolvarea smalţului dentar.

Acidopepsul este contraindicat în: hiperaciditatea gastrică, ulcer, stările de acidoză.

2. Enzimele pancreatice

Enzimele pancreatice (amilaza, lipaza, tripsina) sunt indicate în insuficienţa secretorie a pancreasului exocrin (pancreatită cronică, fibroză chistica pancreatică la copii, dispepsii de fermentaţie şi putrefacţie etc.).

În insuficienţele pancreatice, când producerea lipazei este redusă la aproximativ 10 % faţă de normal, apare steatoreea. Se estimează că în perioada postprandială sunt eliberate aproximativ 100000 unităţi de lipază/oră, în lumenul intestinal. Astfel, pentru a substitui enzima pancreatică, ar trebui să fie eliberate în lumenul intestinal, cel puţin 10000 unităţi/oră. Cu toate acestea, datorită inactivării enzimei, la un pH sub 4,0, numai aproximativ 8 % din activitatea lipazei ingerate ajunge în duodenul distal.

Diferitele preparate care conţin enzime pancreatice, variază foarte mult din punct de vedere al activităţii enzimatice. Două tipuri majore de preparate sunt utilizate în special şi anume: unele conţin **pancreatină** (un extract alcoolic din pancreasul de porc), iar altele **pancrelipază** (un preparat extras din pancreasul de porc, imbogăţit în lipază).

Se mai folosesc: celulaza şi hemicelulaza (de origine bacteriană şi fungică), maltaza şi invertaza (din levuri), bromelina (enzima proteolitică extrasă din ananas) etc.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Triferment**$^{(+)}$, conţine tripsină 18 u.W., lipază 6 u.W. şi amilază 6,5 g; se prezintă sub formă de drajeuri, cu administrare orală. Are acţiune proteolitică, lipolitică şi amilolitică.

Scanned with OKEN Scanner

Este indicat în: pancreatita cronică, fibroza chistică pancreatică la copii, dispepsii de putrefacţie şi fermentaţie, tulburări digestive prin exces alimentar la bolnavii cu insuficienţă secretorie a pancreasului (profilactic şi curativ, tulburări digestive în cursul tratamentului cu sulfamide sau antibiotice cu spectru larg).

Dozele sunt de 1-4 drajeuri, după mesele principale.

* **Cotazym**(+), conţine 2014 U lipază/doză partială, 1797 U tripsină, 499200 U amilază.
* **Festal**(+), drajeuri conţinând lipază, amilază, proteaze pancreatice, hemicelulaza, bilă de bou uscată.
* **Mexaze**(+), drajeuri conţinând pancreatină, acid dehidrocholic, cliochinol, fanchinone.
* **Nutrizim**(+), drajeuri conţinând pancreatină, bromelină, bilă de bou.

Toate preparatele enumerate, în afară de Triferment, conţin pe lîngă enzimele amintite şi alte substanţe active, cu acţiune spasmolitică, sedativă, colagogă sau/şi antiseptică intestinală.

Sunt indicate în terapii complexe, cunoscut fiind, de altfel, faptul că, în cazul aparatului digestiv, tulburările nu se limiteaza niciodată la un singur organ.

Suplimentarea terapiei cu Cimetidină, creşte eficienţa acestor enzime pancreatice, probabil prin scăderea inhibării activităţii enzimatice de către acidul gastric.

Deoarece preparatele enzimatice au un conţinut bogat în purine, poate apare ca efect secundar, calculoza renală cu acid uric. De asemenea, lactoza din drajeuri, tablete sau capsule, poate fi suficientă pentru a determina intoleranţă la lactoză, la unii pacienţi.

PURGATIVE

Purgativele sunt medicamente care facilitează sau provoacă evacuarea conţinutului intestinal. În funcţie de substanţă sau doză,

Scanned with OKEN Scanner

efectul poate fi laxativ - când determină eliminarea unui scaun format, de consistenţă normală - sau drastic - când scaunele sunt apoase, frecvente şi însoţite de colici.

Purgativele prezintă urmatoarele indicaţii:

- toxiinfecţiile alimentare;
- intoxicaţiile cu substanţe administrate pe cale orală;
- afecţiunile în care consistenţa scaunaului trebuie să fie moale (de exemplu, hemoroizi);
- afecţiunile în care trebuie evitat efortul de defecare (de exemplu, în insuficienţa cardiaca, hernia inghinală etc.);
- constipaţia habituală (cu prudenţă, pentru a nu crea obişnuinţă);
- ca terapie adjuvantă, în unele cazuri ale tratamentului antihelmintic.

Contraindicatiile purgativelor sunt reprezentate de:

- insuficienţa hepatică;
- insuficienţa renală;
- durerile abdominale nediagnosticate;
- apendicita acută;
- stările de deshidratare;
- iminenţa de avort;
- perioada de alăptare.

De asemenea, purgativele vor fi administrate cu prudenţă la copii, pentru a evita riscul deshidratării rapide.

Aceste medicamente sunt clasificate după mecanismul predominant de acţiune, în următoarele grupe:

- purgative iritante sau stimulante;
- purgative de volum;
- purgative de progresie (lubrefiante).

Trebuie, totuşi, menţionat faptul că, laxativele reacţionează prin mecanisme mult mai complexe, cum ar fi interacţiunea efectelor osmotice cu transportul epitelial, modificări în cadrul sistemului nervos enteric şi eliberarea modulatorilor extracelulari, cum ar fi prostaglandinele.

Scanned with OKEN Scanner

1. Purgativele iritante sau stimulante:

1.1. Uleiul de ricin este hidrolizat în partea superioară a intestinului subţire, fiind transformat în acid ricinoleic, un iritant local, care creşte motilitatea intestinală. Acţiunea este promptă şi continuă, până ce compusul este excretat prin colon. Partea nesaponificată din ulei are rol lubrefiant.

Este neplăcut la gust. De aceea, se poate administra cu un sirop de lamâie sau de portocale. Este bine tolerat de copii şi de persoanele în vârstă. Este indicat când se urmăreşte evacuarea rapidă a intestinului.

Dozele sunt de 15-30 ml. Se administrează pe cale orală, sub formă lichidiană sau de emulsie lichidă.

1.2. Purgativele antrachinonice:

O serie de droguri vegetale, cum ar fi: **frangula** (scoarţa de *Rhamnus frangula* sau cruşinul), **rhubarba** (rizomul şi rădăcina de la *Rheum* sau revent) şi **aloesul** (sucul uscat de la *Aloe*), conţin alcaloizi de tipul emodinelor, înrudite cu andrachinona, care sunt eliberate după absorbţia din intestin şi sunt excretate în colon, unde stimulează peristaltismul. Astfel, după administrare, acţiunea lor este întârziată timp de 6-8 ore. Eliminarea scaunului este însoţită de colici şi tenesme. Emodinele prezintă şi un efect diuretic slab.

Acidul crisofanic (component al drogurilor şi produs de metabolism) eliminându-se prin urină, o colorează în galben-brun, când pH-ul urinar este acid, şi în roşu, când pH-ul este alcalin.

Într-o proporţie mai mică, emodinele se elimină prin sudoare, bilă şi lapte.

Purgativele antrachinonice sunt contraindicate la femeile care alăptează.

Stimularea cronică a colonului poate determina distensia cronică a colonului şi perpetuarea cerinţei imperioase pentru laxative.

Aceste droguri se folosesc foarte rar singure, condiţionate în tablete de 325 mg (conţinând aproximativ 18 % alcool) sau sub formă de extracte lichide, conţinând 5 ml/doză de extract lichid. Cel mai frecvent intra în compoziţia unor asociaţii, ca în următoarele

Scanned with OKEN Scanner

preparate, disponibile pe teritoriul României: **Cortelax**(+), **Lichior purgativ**(+), **Laxatin**(+).

1.3. Fenolftaleina şi Bisacodilul sunt compuşi de sinteză similari din punct de vedere chimic, prezentând, de asemenea, o acţiune puternică de stimulare a colonului. Acţiunea lor este prelungită, datorită unei circulaţii entero-hepatice.

* **Fenolftaleina**, înrudită cu antrachinonele, se absoarbe din intestin şi se elimină prin bilă, realizând un ciclu entero-hepatic. Este indicată în constipaţia habituală, dar pentru perioade limitate, deoarece dezvoltă toleranţă. Fenolftaleina se prezintă sub formă de tablete (Ex-Lax® şi alte denumiri), de 60 mg şi 90 mg, cu administrare pe cale orală.

Fenolftaleina intră în compoziţia unor preparate româneşti, cum ar fi: **Laxatin**(+), **Purgofen**(+), **Carbocif**(+).

* **Acetphenolisatinul** (Fenisan(+), Isacen(+)11, Oxyphenisatin(+)) este un preparat sintetic, cu structură similară cu a Fenolftaleinei, care acţionează tot pe intestinul gros, fiind de 17 ori mai activ decât acesta şi mai puţin toxic. S-au semnalat totuşi câteva cazuri grave de hepatită.

* **Bisacodilul** (Dulcolax®) se prezintă sub formă de tablete de 5mg, cu administrare pe cale orală şi sub formă de supozitoare de 10 mg pentru administrare pe cale rectală.

1.4. Sulful elemental se administrează pe cale orală. La nivelul intestinului gros, sub influenţta florei microbiene, sulful este redus la hidrogen sulfurat, care exercită o acţiune iritantă la acest nivel. Intra în compoziţia preparatului românesc **Carbocif**(+).

2. Purgativele de volum

Produc mărirea de volum a conţinutului intestinal cu distensia intestinului, ceea ce determină excitarea baroreceptorilor intestinali şi declanşarea reflexului peristaltic.

2.1. Coloizii hidrofili şi fibrele nedigerabile:

* **Coloizii hidrofili**, preparaţi din părţi nedigerabile ale fructelor, seminţelor şi alte fragmente vegetale, formează în mediul apos al

Scanned with OKEN Scanner

intestinului gros, un gel, care destinde intestinul şi, astfel, îi stimulează activitatea peristaltică. Astfel, acţionează: **Agarul** (Geloza), **extractele din algele marine *Gelidium*, extractul de *Chondrus*** (Carrageenina, Galcorin$^{(+)}$), **metilceluloza, Carboximetilceluloza sodica**. Tărâţele şi diferite alte forme de fibre vegetale, au acelaşi efect.

Purgativele din această grupă au o acţiune blândă, dând scaunului o consistenţă moale. Trebuie, însa, semnalat faptul că, administrarea repetată, fără o cantitate suficientă de apă, poate produce obstrucţie intestinală.

* **Metilceluloza** şi **Carboximetilceluloza sodică** sunt coloizi hidrofili sintetici. Au şi proprietăţi emulsionante, fiind folosiţi şi în prepararea unor produse cosmetice.

Metilceluloza (Cologel®) se administrează pe cale orală, sub formă lichidă, conţinând 450 mg/5 ml lichid.

2.2. Purgativele osmotice (saline)

Purgativele osmotice cum ar fi: Citratul de magneziu, Hidroxidul de magneziu, Sulfatul de magneziu, Sulfatul de sodiu, Tartratul dublu de sodiu şi potasiu, zahărul de tipul lactozei şi manei, pot destinde intestinul, stimulându-i contracţiile. Aceste substanţe sunt neabsorbabile şi reţin apa în intestin prin forţa osmotică. Astfel, conţinutul intestinal creşte, stimulând reflex peristaltismul. Soluţiile concentrate determină un grad de iritare gastrică şi pot declanşa voma.

Purgativele osmotice sunt indicate în constipaţia cronică, în diferite intoxicaţii, după antihelmintice, în insuficienţa cardiacă şi edemul cerebral.

Preparate, Mod de adminisrare, Doze.

* **Hidroxidul de magneziu** ("laptele de magneziu", Epsom Salt®), se administrează pe cale orală; se prezintă sub formă de suspensie apoasă în concentraţie de 7-8,5 %;
* **Sulfatul de magneziu**, se administrează pe cale orală, în doze de 15-20 g, în soluţie izotonă (produce efectul purgativ în 2-3 ore) sau în soluţie hipertonă (produce efectul purgativ în 6-10 ore). Are gust

Scanned with OKEN Scanner

neplăcut şi poate da colici, pentru evitarea cărora se recomandă ca apa să fie calduţă;

* **Zaharurile** acţionează prin acelaşi mecanism, dar mai puţin energic, fiind indicate mai ales la copii (lactoza în doze de 10-25 g şi mana, în doze de 5-10 g)

Se mai pot folosi: sulfatul de sodiu, citratul de magneziu, tartratul dublu de sodiu şi potasiu.

3. Purgativele de progresie (lubrefiante)

Acestea înmoaie materiile fecale şi favorizează alunecarea, precum şi progresia lor. Au efect laxativ şi sunt indicate în constipaţia de tip spastic.

Sunt reprezentate de:

- uleiul de măsline;
- uleiul de floarea-soarelui;
- uleiurile minerale;
- supozitoarele cu glicerină şi detergenţi, cum ar fi Dioctil-sulfosuccinatul de sodiu (D.D.S., Docusate).

Uleiul de parafină se administrează pe cale orală, în doză de 15-30 ml. Are un gust neplăcut. Este indicat în constipaţiile întâlnite la persoane cu insuficienţă cardiacă, intervenţii pe anus, fisuri anale. Se va evita folosirea îndelungată, deoarece interferează cu absorbţia vitaminelor liposolubile.

Uleiul de masline sau de **floarea-soarelui** sunt mai uşor de ingerat.

Preparate, mod de administrare, Doze.

* **Docusate** (Colace® şi alte denumiri): cu administrare pe cale orală, condiţionat sub formă de capsule de 50,100,240 şi 250 mg; tablete de 100 mg; sirop conţinând 60, 150 mg/15 ml sau soluţie conţinând 50 mg/ml. În ţara noastră este folosit preparatul **Sintolax**(+). Nu se asociază uleiul de parafină, deoarece îi favorizează absorbţia.

* **Ulei mineral**: cu administrare pe cale orală, se prezintă sub formă lichidă, jeleu sau emulsie.

Scanned with OKEN Scanner

* **Supozitoarele cu glicerina** (Sani-Supp®), Fleet Babylax® şi alte denumiri): glicerina sub formă de supozitoare relizează şi excitarea chimică a mucoasei rectale, declanşând reflexul de defecare (care, în mod normal, este declanşat prin excitarea mucoasei rectale datorită bolului fecal).

MEDICAMENTE ANTIDIAREICE

În medicaţia antidiareică, sunt în prezent utilizate, pe scară largă, două medicamente: **Difenoxilat**-ul (cu atropină), un analog al Meperidinei, cu acţiune mai slabă, şi **Loperamid**-ul (înrudit din punct de vedere al structurii chimice cu Haloperidol-ul).

Difenoxinul este un metabolit activ al Difenoxilatului, disponibil, de asemenea, pentru tratamentul antidiareic. Mecanismul lor de acţiune la nivelul intestinului este similar cu acela al opioizilor. (Vezi capitolul "Analgetice opioide")

Loperamidul nu traversează bariera hemato-encefalică. Astfel, Loperamidul poate determina efecte sedative mai slabe şi este mai puţin addictiv decât Difenoxilatul. Nici unul dintre aceste medicamente nu poate fi utilizat la pacienţii cu colite ulcerative severe, deoarece pot precipita apariţia unui megacolon toxic. De asemenea, s-a emis ipoteza că aceste medicamente pot prelungi durata diareii la pacienţii având infecţii cu *Shigella* sau cu *Salmonella*.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Difenoxilatul** (Lomotil®), se administrează pe cale orală şi se prezintă sub formă de tablete de 2,5 mg (asociate cu 0,025 mg sulfat de atropină) sau sub formă lichidă.
* **Difenoxinul** (Motofen®), se administrează pe cale orală, fiind condiţionat sub formă de tablete de 1 mg (asociat cu 0,025 mg sulfat de atropină).

Scanned with OKEN Scanner

* **Loperamidul** (Imodium®), se administrează pe cale orală şi se prezintă sub formă de capsule de 2 mg sau sub formă lichidă, conţinând 1 mg/ml.

Adsorbantele, **Caolinul** şi **Pectina**, sunt, de asemenea, utilizate pe scară largă în tratamentul diareelor. Acţiunea lor constă în capacitatea de adsorbi compuşi din soluţie, presupuşi potenţial toxici pentru intestin. Cu toate acestea, cele două substanţe sunt mult mai puţin eficiente, decât medicamentele menţionate mai sus.

Preparate. Mod de administrare.

* **Caolin/Pectina** (Kaopectate® şi alte denumiri), se administrează pe cale orală şi se prezintă sub formă de suspensie, conţinând 5,85 g caolin şi 130 mg pectină/30 ml suspensie.

În tratamentul diareei se mai pot utiliza:

* **Derivati de opium**, ca de exemplu, preparatul **Paregoric**, cu administrare pe cale orală, condiţionat sub formă de soluţie de uz intern, conţinând 2 mg morfină/5 ml lichid.
* **Subsalicilatul de bismut** (Pepto-Bismol®), cu administrare pe cale orală; se prezintă sub formă de 262 mg (care se sfărâma în gură şi apoi se înghit) şi sub formă de suspensie conţinând 524 mg/15 ml.

Experimente clinice relativ recente, avansează ipoteza că agonişti ai receptorilor α_2 centrali, cum este Clonidina, pot scade secreţia electrolitică din scaun, în stări patologice, ca diareea diabetică (Feodorak, 1985, citat de David F. Altman, în 1992). Se află în curs de cercetare o serie de medicamente cu acţiune similară cu a acestor agonişti ai receptorilor α_2 de tip central, dar care să traverseze slab bariera hemato-encefalică.

Scanned with OKEN Scanner

COLERETICE ŞI COLAGOGE. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL LITIAZEI BILIARE

Colereticele sunt medicamente care intensifică procesul de formare a bilei.

Colagogele sunt medicamente care intensifică procesul de evacuare a bilei.

Majoritatea substanţelor utilizate în terapeutică exercită ambele acţiuni, cu predominenţa uneia sau alteia.

1. Coleretice

Favorizează procesul de formare a bilei prin creşterea circulaţiei hepatice şi a permeabilităţii endoteliului sinusoidelor, cu creşterea procesului de filtrare a bilei.

Indicaţii:

- stări de malabsorbţie a lipidelor şi vitaminelor liposolubile;
- colecistite cronice;
- litiaza biliară;
- ateroscleroză;
- constipaţie prin cantitate insuficientă de bilă;
- meteorism;
- unele stări migrenoase.

Contraindicatii: colica hepatică, icterul obstructiv şi hepatita acută.

1.1. Bila

Bila are acţiune coleretică prin conţinutul său în acizi biliari: colic, dezoxicolic, chenodezoxicolic şi litocolic.

Preparatele de bilă administrate pe cale orală provoacă o secreţie biliară abundentă, diluată (hidrocolereza) utilă pentru mobilizarea şi eliminarea calculilor mici şi pentru profilaxia infecţiilor biliare. Prin modificarea tensiunii superficiale şi activarea lipazei pancreatice, emulsioneaza grăsimile şi favorizează absorbţia

Scanned with OKEN Scanner

acestora şi a vitaminelor liposolubile din intestin. Prin conţinutul în acizi exercită o acţiune bacteriostatică slabă asupra germenilor coliformi din intestin şi stimulează moderat peristaltismul intestinal, accelerând tranzitul intestinal.

Se foloseşte sub formă de **extract de bilă de bou,** în doză de 200-500 mg, administrat pe cale orală, după mesele principale.

1.2. Acidul dehidrocholic

Acidul dehidrocholic (Fiobilin$^{(+)}$) este un hidrocoleretic şi un colagog mai activ decât extractul de bilă, prezentând şi un efect slab laxativ. Se administrează în doze de 500 mg/zi, pe cale orală sau 1-2 g/zi, i.v.

Acidul dehidrocholic este indicat în:

- "spălarea" căilor biliare în scopul eliminării calculilor mici;
- combaterea stazei biliare;
- profilaxia infecţiei biliare;
- pentru examenul radiologic, în scopul evidentierii rapide a căilor şi vezicii biliare (administrat pe cale i.v.);
- pentru determinarea timpului de circulaţie braţ-limbă (timpul între administrarea i.v. şi senzaţia de gust amar).

1.3. Acidul chenodezoxicholic

Acidul chenodezoxicholic (Chenix®, Chenodiol®), este util în dizolvarea calculilor biliari de colesterol, prin creşterea cantităţii de săruri biliare şi menţinerea în suspensie a colesterolului din bilă. Mecanismul de acţiune este incomplet cunoscut. Terapia cronică cu Chenodiol poate să determine dizolvarea calculilor biliari la unii pacienţi (National Cooperative Gallstone Study, 1989). După o perioadă de tratament de doi ani cu doza de 750 mg/zi, 13,5 % dintre pacienţii trataţi au prezentat completa dizolvare a calculilor vezicii biliare. Ca efect secundar al tratamentului s-a constatat prezenţa de episoade diareice la 41 % dintre pacienţii trataţi.

Scanned with OKEN Scanner

1.4. Acidul ursodeoxycholic

Acidul ursodeoxycholic (Ursofalk®), epimer 7-ß al Chenodiolului, se pare că este un agent desaturant mai puternic al colesterolului, prezentând mai puţine efecte secundare. Tratamentul se continuă fără întrerupere cel puţin doi ani; după dizolvarea calculilor, se mai administrează timp de trei luni, deoarece în multe cazuri, la oprirea tratamentului bila formează noi calculi. Dozele se calculează în funcţie de greutatea corporală.

Contraindicaţiile medicamentului sunt reprezentate de hepatitele acute virale şi cronice, ciroze hepatice.

Rolul terapiei medicale în tratamentul litiazei biliare rămâne să fie definit în continuare. Dizolvarea calculilor biliari prin administrarea orală a acizilor biliari este indicată numai pentru calculii de colesterol. Calculii radioopaci sunt foarte rar calculi de colesterol; totusi, mai puţin de 75 % din litiazele radiotransparente sunt calculoze cu colesterol. În plus, această terapie are succes numai la pacienţii cu vezică biliară functională. Unele studii au arătat o înaltă recurenţă a litiazei, după ce tratamentul a fost oprit, probabil de către pacienţi (din cauza terapiei îndelungate).

Aceşti factori, alături de o incidenţă relativ scăzută a dizolvării complete a calculilor şi incidenţa relativ crescută a efectelor secundare, sugerează că terapia chirurgicala ar rămâne măsura favorabilă de intervenţie la cea mai mare parte a pacienţilor.

1.5. Monooctanoil

Monooctanoil (Moctanin®) sau gliceril-1-monooctanoat este un nou agent terapeutic care se administrează prin perfuzie în ductul biliar comun, printr-un cateter sau un tub în T, pentru a dizolva calculii rămaşi pe traiectul ductului biliar. Calculii pot fi dizolvaţi complet sau reduşi în mod suficient ca mărime, pentru a facilita mobilizarea lor ulterioară.

1.6. Colereticele vegetale

Sunt reprezentate de:

Scanned with OKEN Scanner

* **Anghirol**(+), care este un extract de *Cinara Scolimus*(Anghinara), condiţionat sub formă de drajeuri sau soluţie pentru uz intern;
* **extractul şi infuzia de boldo** (*Pneumus boldus*).

Ambele preparate exercită acţiuni coleretice, colagoge şi diuretice.

1.7. Colereticele sintetice

Sunt reprezentate de:

* **Salicilatul de sodiu** are acţiune slabă coleretică, antispastică şi antiseptică. Preparatul Colebil(+) conţine salicilat de sodiu, bilă de bou uscată şi Metenamină (cu rol antiseptic);
* **Propilbenzenul** (Carbicol(+)) este coleretic şi colecistokinetic cu actiune moderată.

2. Colagoge

Colagogele stimulează motilitatea veziculei biliare (colecistokinetice) şi relaxează sfincterul Oddi (colespasmolitice), favorizând astfel, drenarea bilei in intestin.

Sunt indicate în:

- hipotonia colecistului;
- hipokinezia colecistului;
- colecistite cronice;
- litiaza biliară.

Sunt contraindicate în:

- colica hepatică;
- icter obstructiv;
- hepatita acută.

2.1. Colagogele alimentare

Colagogele alimentare au acţiuni colecistokinetice. Dintre colagogele alimentare se pot aminti: uleiul de măsline şi floarea-soarelui, gălbenuşul de ou, smântâna, peptonele (produşi de degradare a proteinelor sub acţiunea sucului gastric).

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Sulfatul de magneziu

Sulfatul de magneziu, administrat pe cale orală şi/sau prin tubaj duodenal, este colespasmolitic. Este indicat în scop diagnostic şi mai puţin în terapie.

Peptocolin$^{(+)}$ (Sulfat de magneziu + peptonă) este un preparat cu larga utilizare. Se prezintă sub formă de granule. Se administrează câte o linguriţă într-un pahar cu apă calduţă (15o ml), dimineaţa, cu jumătate de oră înainte de masă, pacientul stând apoi culcat în decubitus lateral drept, timp de 30 minute.

2.3. Colecistokinina

Este un hormon secretat de duoden; administrat i.v., produce evacuarea colecistului, acţionând direct asupra musculaturii netede, rapid şi intens şi pentru o durată scurtă de timp. Este utilă în cadrul examenului radiologic cu substanţă de contrast.

2.4. Uleiurile volatile sau eterice (menthol, borneol, pinen, cineol) au o slabă acţiune coleretică, antispastică şi antiseptică. Dintre preparatele disponibile amintim: **Rowachol**® (o asociere de uleiuri volatile) şi **Boldocholin**® (o asociere de menthol + acid salicilic + carbonat de magneziu + extract de boldo).

LIPOTROPE ŞI HEPATOPROTECTOARE. AMONIOFIXATOARE

Lipotropele sunt substanţe care împiedică degenerescenţa grasă a ficatului.

Hepatoprotectoarele sunt substanţe care împiedică sau reduc necroza hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

1. Lipotrope şi hepatoprotectoare

1.1. Colina (Colisan(+)) este o bază azotată, care intră în structura acetilcholinei şi a lecitinei. Sursa principală este alimentară şi numai o mică cantitate rezultă prin biosinteză. Participă la formarea fosfatidelor; are rol în procesul de transmetilare, participând la biosinteza metioninei şi creatininei. Este indicată în infiltraţia grasă a ficatului (prin deficit alimentar), hepatită cronică, ciroză, retinopatie şi neuropatie diabetica.

Foarte frecvent, se asociază cu alte lipotrope. Mierea de albine conţine cantităti mari de colină.

1.2. Metionina, acid aminat esenţial, provine în cea mai mare parte din alimentaţie iar o mică cantitate se sintetizează în organism din homocisteină. În organism, participă la reacţiile de transmetilare, asigurând biosinteza colinei, creatininei, adrenalinei. Efectul lipotrop se produce indirect prin intermediul colinei. Este indicată în hepatite cronice, ciroze, unele insuficienţe hepatice.

În România se utilizează preparatele:

* **Metaspar**(+) - conţine metionină asociată cu vitamina B şi acid aspartic;
* **Mecopar**(+) -conţine colină + metionină + vitamina B.

1.3. Mezoizonitolul (Tonozit(+)) sau factorul bios I sau vitamina I, în organismul animal intră în structura inozitfosfatidelor. Se foloseşte frecvent asociat cu alte hepatoprotectoare.

1.4. Acidul aspartic (Aspatofort(+)) are efect hepatoprotector prin mai multe mecanisme:

- participă la biosinteza nucleotidelor pirimidinei, deci, a acizilor nucleici şi, în ultimă instanţă, a proteinelor;
- intensifică sinteza coenzimelor uridinice, ceea ce explică creşterea conjugării bilirubinei;
- restabileşte fosforilarea oxidativă şi, prin aceasta, metabolismul energetic;
- inhibă deconjugarea bilirubinei;
- fixează amoniacul prin una din grupările sale carboxilice;

Scanned with OKEN Scanner

- stimulează ureopoeza, înlaturând excesul de amoniac, prin transformarea sa în uree.

2. Amoniofixatoare

Sunt indicate pentru combaterea hiperamoniemiei din insuficienţa hepatică sau de alte cauze.

2.1. Arginina-Sorbitol®

Arginina are rol important în ciclul ureei şi scade concentraţia de amoniac din sânge, iar Sorbitolul serveşte la vehicularea argininei şi ca substrat energetic pentru utilizarea acesteia.

Medicamentul este indicat în:
- stări de hiperamoniemie;
- stări de denutriţie;
- coma hepatică.

Este contraindicat în acidozele hipercloremice (mai ales în prezenţa unei nefropatii, eventual a anuriei).

Se prezintă sub formă de flacoane de câte 250 ml, conţinând 12,5 g de clorhidrat de arginină şi 25 g sorbitol.

Doze: 500 - 1000 ml, în perfuzie i.v., cu un ritm de 60 pic./min., fără a depăşi 200 ml/oră.

2.2. Acidul glutamic (Glutarom(+)) şi **Glutamidul de sodiu, de potasiu şi de calciu** (Multiglutin(+)), acţionează ca detoxifianţi prin fixarea amoniacului.

Sunt indicati în:
- insuficienţa hepatică;
- precoma hepatică;
- coma hepatică;
- encefalopatia portală.

2.3. Ornitina (Ornicetil), scade hiperamoniemia, detoxificând organismul. Indicaţiile sunt aceleaşi ca la acidul glutamic.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii: insuficienţa renală severă. Nu se asociază în aceeasi perfuzie cu Penicilina, Rifampicina, Meprobamatul, Diazepamul, Fitomenadiona. De asemenea se administrează cu prudenţă în primul trimestru de sarcină.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se administrează în perfuzie, i.v. lent, câte 20-50 g/zi, dizolvate în 150-1500 ml soluţie glucozată sau cloruro-sodică izotone (eventual, soluţie glucozată hipertonă sau bicarbonatată).

Este condiţionată în flacoane cu oxoglurat de ornitină, de 5 g, sub formă liofilizată, pentru prepararea de soluţii injectabile.

Preparatul **Purinor®** conţine o asociere între: ornitină şi adenină + xantină + fructozodifosfat de magneziu + orotat de potasiu.

3. Tratamentul encefalopatiei portale

În tratamentul encefalopatiei portale se folosesc:

3.1. Acid glutamic (Glutarom(+)) şi **Glutamat de sodiu, de potasiu şi de calciu** (Multiglutin(+));

3.2. Lactuloza (Cephulac®), este un dizaharid sintetic (galactoză - fructoză), neabsorbabil, eficient în condiţiile encefalopatiei portale sistemice. Mecanismul de acţiune al lactulozei este insuficient cunoscut. Lactuloza s-ar părea că este degradată de bacteriile intestinale la acid lactic, acid acetic şi alti acizi organici. Prin aceasta, probabil, poate facilita "pomparea" ionului de amoniu şi a altor posibile toxine pentru SNC în tractul intestinal. Modificarea florei intestinale normale prin folosirea lactulozei a fost sugerată ca un alt mecanism de acţiune, dar această ipoteză nu a fost demonstrată cu certitudine.

3.3. Neomicina, antibiotic neabsorbabil, cu spectru îngust, este indicată în coma hepatică. Poate suprima flora coliformă pentru o perioadă îndelungată, după administrarea unei doze de 1 g, la 6-8 ore. Acest lucru, scade intoxicaţia cu amoniu, prin captarea de proteine.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL BOLILOR INFLAMATORII CRONICE ALE INTESTINULUI

1. Corticosteroizii şi alti agenţi imunosupresivi sunt principalele medicamente utilizate în tratamentul bolilor intestinale inflamatorii cronice (colite ulcerative, boala Crohn) (Vezi capitolul "Hormonii glandei corticosuprarenale")

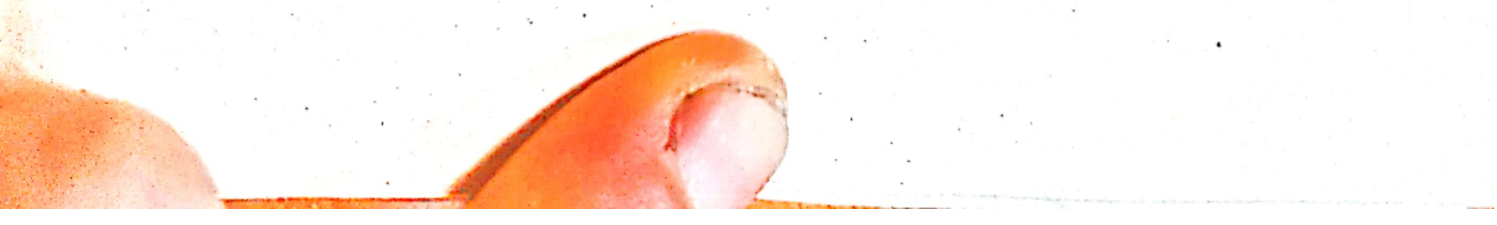
2. Salicilaţii

Numeroase date avansează ipoteza că **Acidul 5-aminosalicilic** (5-ASA) este un agent antiinflamator activ în bolile inflamatorii ale intestinului. Acidul 5-aminosalicilic (Mesalamina) poate afecta multiple situs-uri la nivelul căii acidului arahidonic, critice în patogeneza inflamaţiei. Mecanismul de acţiune constă în întreruperea căii ciclooxigenazei, inhibând, astfel, producţia de prostaglandină. Studii recente au demonstrat şi acţiunea de inhibare a producerii de leucotriene, acest aspect fiind mult mai important. Se pare că medicamentul poate, de asemenea, să acţioneze prin captarea de radicali liberi (ipoteză mult controversată).

5-ASA nu poate fi administrat pe cale orală, într-o doză suficientă, pentru a produce efect terapeutic la nivelul colonului, fără a produce iritaţia tractului gastro-intestinal şi toxicitate sistemică.

Mesalamina (Rowasa®) se administrează pe cale rectală, sub formă de clismă, în suspensie conţinând 4 g/60 ml.

Sulfasalazine (Azulfidine®) a fost introdus în 1940 în tratamentul artritelor reumatoide. Ulterior, s-a dovedit eficient în tratamentul colitelor ulcerative, colitelor Crohn şi mmai puţin în boala Crohn a intestinului subţire. În colitele ulcerative, medicamentul este mai eficient în menţinerea, decât în obţinerea unei remisiuni clinice.



Scanned with OKEN Scanner

Sulfasalazinul combină sulfapiridinul cu acidul 5-aminosalicilic, unite printr-o grupare "azo". Medicamentul este slab absorbit în intestin. Gruparea "azo" este scindată în partea inferioara a colonului, de flora bacteriană a acestuia. Mai mulţi autori sugerează că jumatatea neabsorbabilă a salicilatului este partea cea mai activă a medicamentului.

Mecanismul de acţiune al Sulfasalazinului este necunoscut. Studii recente au sugerat fie un rol citoprotectiv, poate prin inhibarea distrugerii $PGF_{2}\alpha$ la nivelul colonului terminal, fie un efect supresor asupra funcţiei imune.

Doza uzuală este de 3-4 g/zi, în doze fracţionate. Doze mai mici, în mod obişnuit 2 g/zi, sunt necesare pentru a menţine remisiunea în colitele ulcerative. La doze de 4 g/zi, apar la 20 % dintre pacienţii trataţi.

Efecte secundare (apar la doze de 4 g/zi, la 20 % dintre pacienţii trataţi): stare generală influenţată, greţuri, disconfort abdominal, cefalee. Unele dintre aceste efecte secundare pot apare şi la doze mici.

S-a observat inhibarea absorbţiei acidului folic prin administrarea Sulfasalazinei. De aceea, în tratamentul cu Sulfasalazina se administrează suplimentar folat.

Ca şi la alte sulfonamide, pot apare reacţii alergice de tip boala serului şi deprimarea severă a maduvei hematoformatoare.

Sulfasalazine (Azulfidine®) se prezintă sub formă de tablete de 500 mg sau suspensie conţinând 250 mg/5 ml, pentru administrare orală.

Relativ recent au fost obtinuţi alţi doi compuşi cu administrare orală, derivaţi din acidul 5-amino-salicilic. Ei devin activi în jumătatea distală a intestinului, fără a prezenta efectele adverse observate în cazul absorbţiei sistemice a acidului 5-aminosalicilic:

* **Olsalazine** (Dipentum®), cu administrare orală, sub formă de capsule de 250 mg;
* **Balsalazide** (aflat în stadiul de experiment).

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

INTRODUCERE

Medicamentele care acţionează asupra sistemului nervos central (SNC) reprezintă poate cel mai larg grup de agenţi farmacologic activi şi au o importanţă extremă în practica medicală. Practicarea chirurgiei moderne este, de exemplu, imposibilă fără anestezice generale. În afara utilizării lor în terapie, medicamentele cu acţiune pe SNC, sunt utilizate aproape cotidian, fără prescripţie medicală, pentru a spori starea, senzaţia de sănătate. Cafeina, alcoolul şi nicotina sunt acceptate ca "medicamente sociale" în multe ţări şi consumarea lor este practicată pe scară universală. Deoarece unele dintre aceste medicamente determină addicţie, atunci când sunt injectate, ingerate sau inhalate, societatea a găsit că este necesar să ţină sub control utilizarea lor.

Mecanismele prin care aceste medicamente acţionează pe SNC nu sunt pe deplin clarificate. În multe situaţii nu se practică o terapie etiologică (de exemplu în schizofrenie, anxietate, etc.). Totuşi, progresele tehnice din ultimele două decade au condus spre o creştere a cunoştinţelor legate de acţiunea acestor medicamente. Studiile mecanismelor de acţiune ale medicamentelor nu au fost utile numai pentru investigarea bazelor celulare şi moleculare ale condiţiilor pentru care este dat un anumit medicament, ci şi pentru a cunoaşte mecanismele fiziologice prin care acţionează SNC.

De aceea, considerăm utile câteva date asupra organizării funcţionale a SNC, ca o bază pentru cercetarea acţiunii medicamentelor asupra lui.

Scanned with OKEN Scanner

Canalele ionice

Membranele celulelor nervoase conţin 2 tipuri de canale ionice definite pe baza mecanismelor care controlează "poarta" lor (deschidere sau închidere). Primul mecanism este voltaj-dependent, iar al doilea este acela de activare a canalului prin stimul chimic.

1. Un exemplu al primului tip este canalul de sodiu voltaj-dependent foarte important în funcţionarea SNC În celulele nervoase, aceste canale sunt concentrate în segmentul iniţial şi în axon şi sunt responsabile de un puternic potenţial de acţiune, care transmite semnalul din celulele corpului neuronal în terminaţia nervoasă.

La nivelul celulelor corpului neuronal şi segmentului iniţial, există şi alte canale voltaj-dependente, care acţionează mai lent în timp şi modulează proporţia descărcărilor neuronale. De exemplu, canalele de potasiu, deschise prin depolarizarea celulei, determină o depolarizare lentă continuă şi acţionează ca un sistem limită pentru viitoarea descărcare de potenţial de acţiune.

2. Canalele activate chimic, numite şi canale receptor-dependente sunt deschise prin acţiunea neurotransmiţătorilor şi a altor agenţi chimici. Porţile acestor canale sunt insensibile la potenţialul de membrană. Receptorii neurotransmiţătorilor şi canalele lor ionice sunt concentrate pe membranele postsinaptice (de exemplu, receptorul neuromuscular nicotinic, placa terminală a muşchiului scheletic).

Date relativ recente sugerează că separarea tradiţională a canalelor voltaj-dependente şi chimic-dependente a suferit modificări. Astfel, unii receptori pentru unii neurotransmiţători sunt cuplaţi cu canale voltaj-dependente prin sistemul mesagerilor secunzi.

Canalele ionice de K^+ dependente de ATP (K^+-ATP) au proprietatea de a fi inhibate de ATP-ul intracelular, constituind un veritabil barometru al metabolismului celular, deoarece permit stabilirea unei legături directe între activitatea metabolică şi excitabilitatea celulară. Într-adevăr, prin intermediul unei scăderi a ATP-ului

Scanned with OKEN Scanner

intracelular, stress-ul metabolic permite activarea acestor canale şi hiperpolarizare, care, în final, va reduce excitabilitatea celulară. Descoperite iniţial în muşchiul cardiac, canalele de K^+-ATP dependente au fost găsite şi în alte ţesuturi, ca: muşchii netezi, celulele ß-pancreatice şi celulele nervoase. Rolul lor a fost studiat în mod deosebit la nivelul celulelor ß-pancreatice, unde ele controlează eliberarea de insulină; o creştere a glucozei antrenează închiderea acestor canale (prin creşterea ATP-ului intracelular), inducând o depolarizare urmată de activarea canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente şi de eliberarea de insulină. Hipoglicemia provoacă un efect invers. Mai mulţi agenţi farmacologici sau hormoni pot să controleze eliberarea de insulină, acţionând selectiv pe aceste canale. Astfel, Sulfonilureea, medicament utilizat în tratamentul diabetului insulino-independent, eliberează insulina blocând aceste canale. Invers, activatorii acestor canale, ca Diazoxidul, provoacă o hiperglicemie prin hipoinsulinemie.

Canalele ionice cerebrale intervin în mecanismul anoxiei cerebrale, constituind, astfel, ţinte posibile pentru acţiunea unor agenţi protectori. Anoxia cerebrală blochează transmiterea sinaptică şi antrenează modificări secvenţiale ale excitabilităţii celulare. Fenomenele respective scad ATP-ul intracelular şi cresc Ca^{2+} citoplasmatic. O importantă eliberare excitotoxică de glutamat va activa canalele NMDA (N-metil-D-aspartat), agravând leziunile celulare datorită unui influx masiv de Ca^{2+}. Medicamente care blochează canalele calcice voltaj-dependente şi canalele NMDA vor avea, deci, un efect protector împotriva anoxiei. Deschiderea canalelor de K^+ dependente de ATP, creând o hiperpolarizare celulară şi, deci, o hipoexcitabilitate, are un rol de asemenea protector, care ar putea fi pus în valoare utilizând modulatori specifici ai acestor canale.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul GABA-ergic şi SNC

La originea unei mari părţi a inhibiţiilor SNC stau 2 tipuri de receptori GABA: GABA-A şi GABA-B, care prezintă structuri moleculare diferite, caracteristicile lor principale fiind următoarele:

1. Tipul A: ionotrop, este cuplat cu un canal specific al ionilor de clor. El induce o inibiţie postsinaptică, care este întărită de benzodiazepine. Acţiunea sa este blocată de Bicuculină.

2. Tipul B: metabotrop, este cuplat cu o proteină G; induce mai multe tipuri de inhibiţii, de origine pre- şi postsinaptică, prin acţiune asupra canalelor de K^+ şi Ca^{2+}. El nu răspunde la acţiunea benzodiazepinelor şi nu este blocat de Bicuculină.

1. Receptorul GABA-A

Este un receptor de tip inotrop, constituit din 5 subunităţi a căror dispoziţie membranară permite cuplarea cu un canal pentru ionii de clor. Diametrul canalului este de 0,5 nm şi este permeabil în mod egal pentru anionii acetat şi propionat. Au fost identificate şi clonate genetic 4 subunităţi diferite (α, ß, γ şi δ). O heterogenitate, datorată unei înlănţuiri a subunităţilor în diferite moduri (dar întotdeauna cu cel puţin α şi ß), conduce la 2 subtipuri de receptori, diferenţiate prin localizările lor şi proprietăţile lor de legare cu benzodiazepinele. Au fost sintetizaţi liganzi specifici pentru cele două subtipuri principale, BZ-1 (localizat preferenţial în cerebel) şi BZ-2 (localizat preferenţial în hipocamp şi cortex).

Buclele proteice extracelulare formează situs-ul de fixare pentru GABA (pe subunitatea ß) şi pentru benzodiazepine (preferenţial pe subunitatea α). Subunitatea γ modulează efectul benzodiazepinelor şi modulează cuplajul între activarea situs-ului GABA şi deschiderea canalului de clor. Cele 2 situs-uri sunt localizate distinct şi au fost obţinuţi liganzi specifici pentru fiecare dintre ele.

Barbituricele se fixează, de asemenea, pe subunitatea α pentru a modifica receptorul prin efect allosteric.

Activitatea receptorului GABA-A se manifestă printr-un curent de ioni de clor hiperpolarizat. Diversele efecte de desensibi-

Scanned with OKEN Scanner

lizare şi de modulare se exercită asupra frecvenţei deschiderii canalelor.

Principalii liganzi competitivi sunt Muscimol-ul şi acidul 3-aminopropilsulfonic ca agonişti şi Bicuculina ca antagonist.

Răspunsul GABA-A este labil, amplitudinea sa diminuă în prezenţa GABA în mediu.

Neurosteroizii endogeni pot exercita un efect allosteric asupra receptorului pentru a diminua şi, probabil, pentru a creşte frecvenţa deschiderii canalelor. Diferiţi agenţi farmacologici acţionează printr-un proces similar, modulând legarea GABA la receptor şi potenţând răspunsul (de exemplu, benzodiazepinele şi barbituricele prezintă situs-uri de legare pentru GABA-A).

Canalul de clor poate fi blocat printr-un alcaloid, Picrotoxina, care este un antagonist necompetitiv al GABA.

Deci, GABA-A este un complex receptor macromolecular, cuplat canalului de Cl^-, prezentând următoarele situs-uri:

- un situs GABA, cu care cuplează mediatorul GABA;
- un situs picrotoxinic (unde, probabil, acţionează substanţele convulsivante şi unele substanţe deprimante ale SNC);
- un situs barbiturat (locul de acţiune al barbituricelor, al hipnoticelor nabarbiturice, al stanolului şi, probabil, al unor substanţe excitante ale SNC);
- un situs steroidic (locul de acţiune al anestezicelor generale steroidice şi, probabil, şi al anestezicelor volatile şi al unor substanţe excitante ale SNC);
- un situs benzodiazepinic (la nivelul cărora acţionează benzodiazepinele ca agonişti, apoi antagonişti ai benzodiazepinelor şi agonişti inverşi):

Scanned with OKEN Scanner

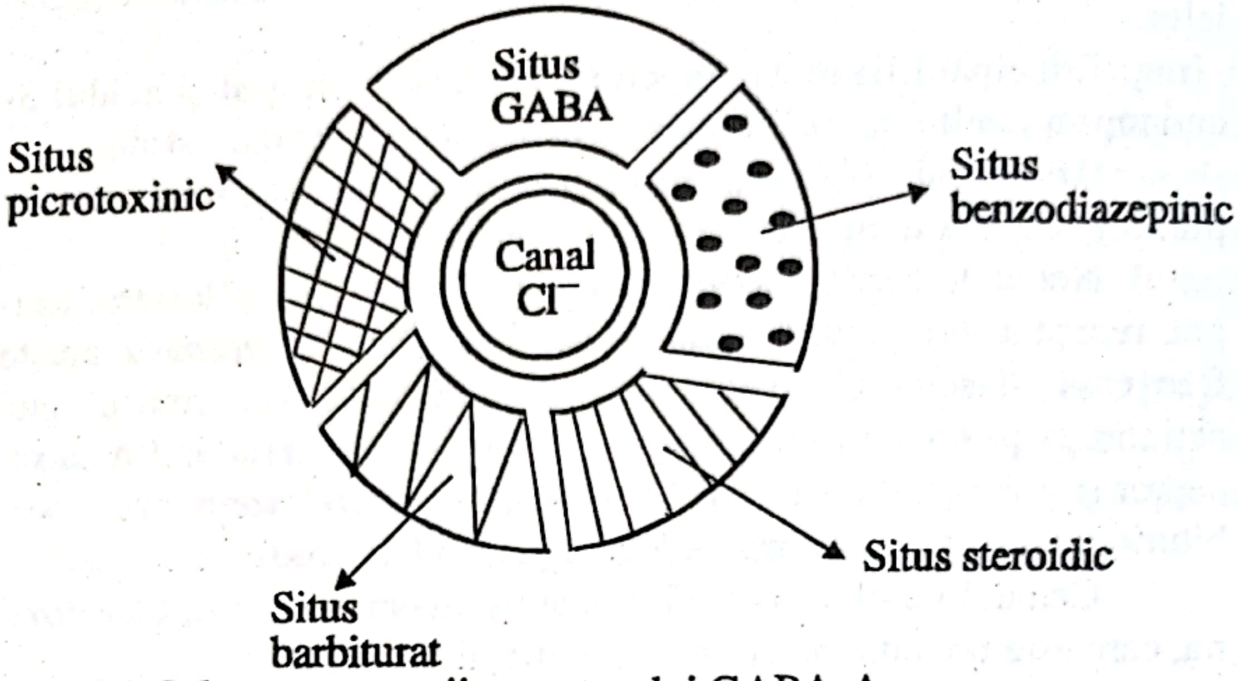


Fig.115. Schema structurii receptorului GABA-A

Un peptid format din 105 aminoacizi, numit Diazepam Binding Inhibitor (DBI) este considerat un modulator endogen al situsului benzodiazepinic al receptorului GABA-A (J.M.Meunier, A.Shvaloff, 1992).

2. Receptorul GABA-B

Receptorul GABA-B este cuplat cu o proteină G. În urma formării complexului agonist-receptor, semnalul biologic este transmis prin AMPc.

Receptorul GABA-B este localizat în terminaţiile presinaptice periferice şi în diferite regiuni pre- şi postsinaptice ale SNC. În multe structuri (hipocamp, talamus), acest tip GABA-B este responsabil de inhibiţia tardivă, inhibiţia precoce fiind datorată tipului GABA-B.

Efectul ionic responsabil de inhibiţie este reprezentat de o creştere a permeabilităţii potasice şi o scădere a permeabilităţii calcice. Dintre aceste 2 efecte scăderea ionilor de Ca^{2+} este mai importantă la nivelul receptorilor presinaptici. Astfel, presinaptic este antrenată o scădere a cantităţii neurotransmiţătorului eliberat.

Se pare, că şi pentru tipul B există subtipuri. În neuronii talamo-corticali, inhibiţia tardivă ar fi responsabilă de geneza unui

potenţial calcic facilitând apariţia unei activităţi cu o frecvenţă crescută.

Agoniştii farmacologici ai tipului GABA-B sunt Baclofenul şi Acidul 3-aminopropilfosforic (3-APA). Ca antagonist, se descrie Phaclofen-ul.

Principalii agenţi GABA-ergici sunt:

- GABA (cu afinitate egală pentru GABA-A şi GABA-B);
- Thiomuscimol (cu afinitate cu foarte mult mai mare pentru GABA-A);
- Muscimol;
- Homoprolin;
- Isopecotat;
- Isoguvacin.

Ultimii 5 agonişti de mai sus prezintă o afinitate mai mare pentru GABA-A.

Sinapsa. Potenţiale sinaptice

Sinapsa nervului motor cu muşchiul striat posedă un sistem acetilcholinic complet. Impulsul nervos provoacă o descărcare importantă de Acetilcholină (Ach) care traversează membrana terminaţiilor axonale prin anumite zone, numite zone active, difuzează prin fanta sinaptică şi cuplează cu receptorii de tip nicotinic (Nn) de pe placa motoare. Aceştia au o greutate moleculară de aproximativ 200000 δ şi se compun din 5 subunităţi glicoproteice având greutăţile moleculare de 40000 δ, 45000 δ, 50000 δ, 60000 δ, 65000 δ. Pe subunităţile de 40000 δ se află situs-urile de afinitate. Spre deosebire de alţi receptori, la receptorul Nm se pare că este necesară cuplarea cu cel puţin 2 (poate chiar 3-4) molecule de agonist, pentru a-l activa. Activarea determină deschiderea unui canal adiacent. Deschiderea unui număr mare de canale ionice duce la depolarizarea plăcii motoare până la valoarea necesară declanşării depolarizării (deci, a propagării excitaţiei) în întreaga membrană a celulei musculare.

Scanned with OKEN Scanner

Presinaptic se poate interveni experimental pe mai multe căi. Efectele clinice consecutive acţiunii la acest nivel se întâlnesc în intoxicaţia cu toxină botulinică. În scopuri medicale se folosesc deocamdată numai substanţe care acţionează postsinaptic.

În afara plăcii motoare, membrana celulei musculare striate nu are receptori pentru Ach decât în cursul dezvoltării embrionului; membrana celulei adulte nu răspunde la aplicarea de Ach cu micropipeta. Dacă se secţionează nervul motor, după 5 zile apar receptori pe toată suprafaţa membranei celulare care va reacţiona la Ach în genul plăcii motoare. De aceea, muşchiul scheletic denervat poate fi folosit experimental ca model de placă motoare.

MIORELAXANTELE

Miorelaxantele sunt substanţe utilizate pentru reducerea tonusului musculaturii striate.

Distingem 3 categorii, corespunzând la 3 nivele de acţiune:

I. Cu acţiune directă asupra fibrei musculare:

* Dantrolen (Dantrium®)

II. Cu acţiune sinaptică (currarizante):

1. Curarizante de ordin I (pahicurare):
   - d-Tubocurarina;
   - Gallamina (Flaxedil®);
   - Miorelaxante la care grupările de azot cuaternar sunt fixate la un nucleu sterolic:

* Vecuronium (Norcuron®);
* Pancuronium (Pavulon®)
* Pipecurium (Arduan®).

2. Curarizante de ordin II (leptocurare sau curarizante depolarizante):

* Succinilcholina.

III. Cu acţiune la nivelul SNC:

* Mephenesina;

Scanned with OKEN Scanner

* Carizoprodolul;
* Clorzoxazonul (Paraflex®);
* Diazepam, Clonazepam şi alte benzodiazepine;
* Baclofen (Lioresal®);
* Progabidul, Glicina.

I. Miorelaxantele cu acţiune directă asupra fibrei musculare

Dantrolenul (Dantrium®) este substanţa reprezentativă.

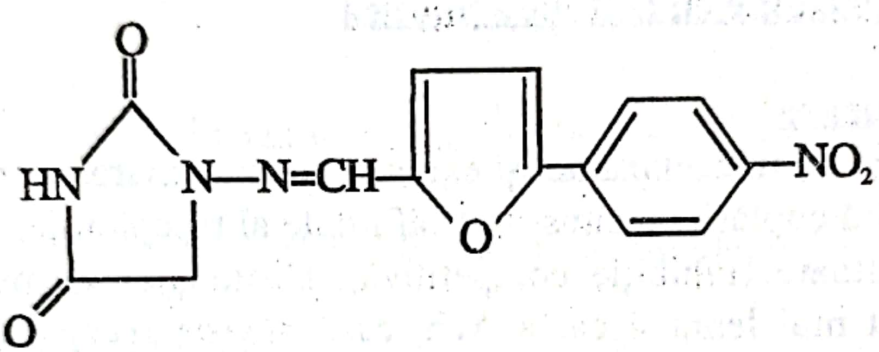


Fig. 116. Dantrolen

Acţiuni:

Scade forţa de contracţie a muşchiului striat, interferând cu reacţii interpuse între depolarizarea membranei (fenomenul electric) şi depolarizarea fibrelor de actină şi miozină (fenomen mecanic).

Scade eliberarea Ca^{2+} din reticolul sarcoplasmic determinând scăderea spasticităţii musculaturii paralizate la bolnavi cu leziuni ale căilor piramidale (hemiplegici, scleroză în plăci, etc).

Este indicat ca terapie de urgenţă în sindromul de hipertermie malignă post-anestezie generală la persoanele cu defect genetic constând în "lezarea" capacităţii reticulului sarcoplasmic de a sechestra calciul. Simptomele hipertermiei maligne sunt: contracţia musculară puternică, producerea de acid lactic, creşterea temperaturii corporale.

Efecte adverse:

- hepatite mortale (10-20 % din cazurile tratate mai mult de 60 zile);

Scanned with OKEN Scanner

- alterarea probelor funcţionale hepatice la 1 % din cazuri, de aceea este necesar controlul probelor hepatice la bolnavii trataţi cronic.

Administrare:

- oral - se începe cu doze de 25 mg/zi, se creşte progresiv, săptămânal, până la 100 mg x 4/zi;
- i.v. - doze de 1 mg/kgc, care se repetă, până la o doză totală de 10 mg/kgc (în sindromul de hipertermie malignă).

II. Miorelaxante cu acţiune sinaptică

1. Pahicurare

Aceste miorelaxante îşi exercită cea mai mare parte a efectului datorită cuplării cu situs-ul de afinitate al receptorului Nm de pe placa motoare (inhibiţie competitivă). Decuplarea de pe receptor este mult mai lentă decât a Ach, care găseşte receptorul ocupat. Deci, receptorul nu poate fi stimulat, placa motoare şi membranele celulare musculare rămân paralizate, iar muşchiul se va relaxa.

Altă parte a efectului se datoreşte astupării canalelor ionice găsite în poziţie deschisă.

Antagonizarea efectului pahicurarelor se face cu anticholinesterazice (AntiChE), care, prin creşterea concentraţiei Ach în vecinătatea receptorilor, deplasează curarizantul.

1.1. d-Tubocurarina

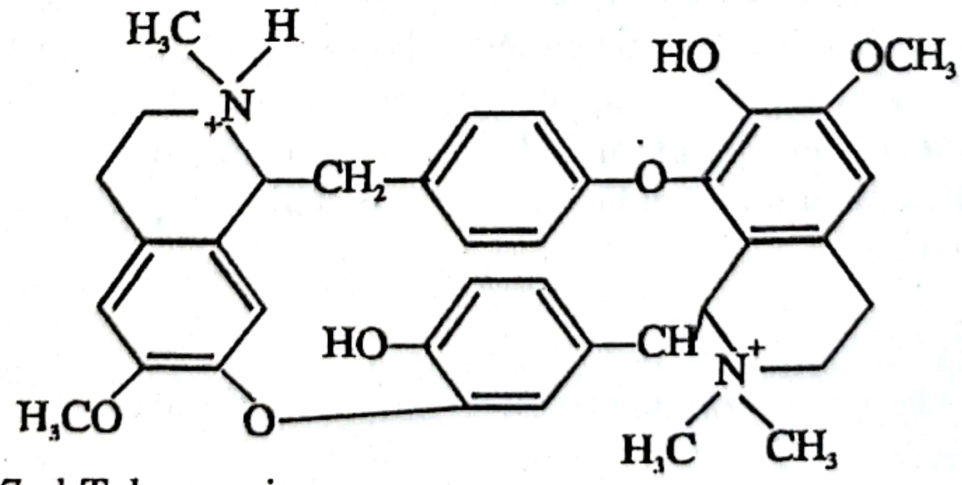


Fig. 117. d-Tubocurarina

Curara, produs brut obţinut din plante din genul Strychnos şi Chondodendron, era folosită ca otravă pentru săgeţile indienilor din bazinul Amazonului şi Orinoco-ului. Claude Bernard stabileşte locul de acţiune al curarei în 1856. Prima utilizare ca relaxant în cursul narcozei datează din 1942.

d-Tubocurarina produce miorelaxare completă la adult în doze care variază între 5-30 mg şi 15-25 mg.

Durata curarizării este de 20-40 minute (cel mai frecvent 25 minute).

Efecte adverse:

- eliberează histamină determinând scăderea T.A. şi/sau bronhospasm;
- hipotensiune arterială prin efect ganglioplegic şi de blocare a medulosuprarenalei;
- relaxarea glotei nu este suficient de bună întotdeauna;
- timpul necesar decurarizării complete este relativ lung;
- poate scădea coagulabilitatea sângelui.

Datorită efectelor adverse se foloseşte din ce în ce mai puţin în prezent.

1.2. Gallamina (Flaxedil®)

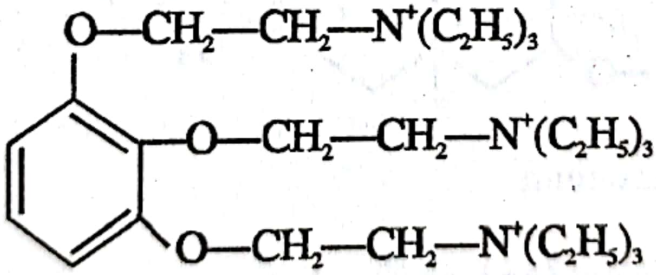


Fig. 118. Gallamina

Gallamina este un produs de sinteză. Prin blocarea receptorilor muscarinici din cord, provoacă tahicardie. Relaxarea glotică fiind insuficientă pentru intubaţie, se administrează întâi un alt curarizant: (Succinilcholină), se intubează, apoi se administrează Gallamină. Acţiunea este de scurtă durată, dar se pot face administrări repetate. Revenirea este rapidă.

Scanned with OKEN Scanner

1.3. Miorelaxante cu grupările de azot cuaternar fixate la un nucleu sterolic:

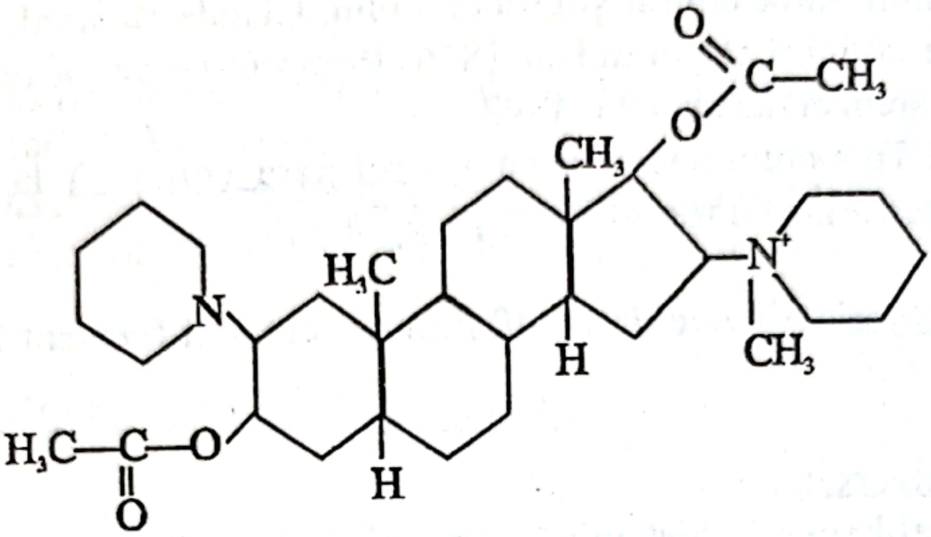


Fig. 119. Vecuronium

- Vecuronium (Norcuron®), are acţiune de 20-25 minute;
- Pancuronium (Pavulon®), are acţiune de 45 minute (30-60 minute);

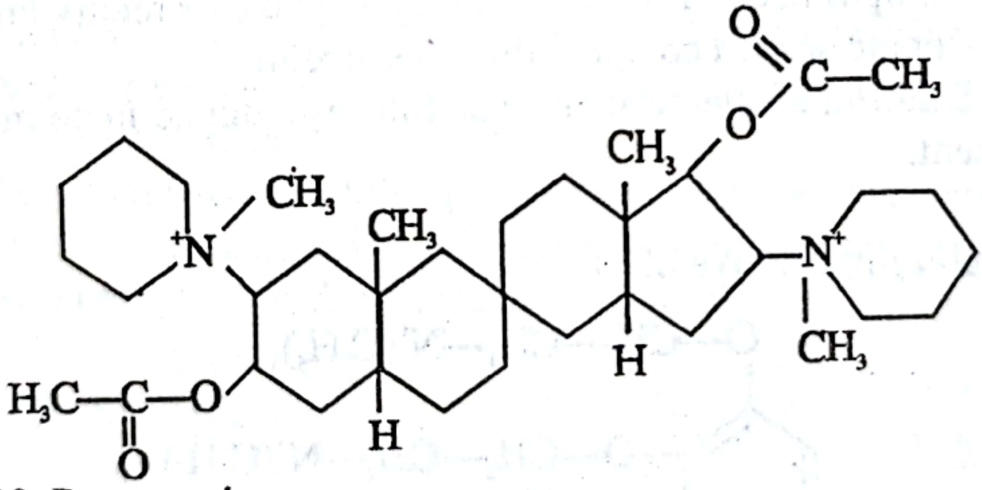


Fig. 120. Pancuronium

- Pipecurium (Arduan®), are acţiune de 60 minute.

Toate acestea dau o bună relaxare a glotei, sunt foarte selective (în special Vecuronium-ul, care este numai miorelaxant).

Scanned with OKEN Scanner

1.4. Atracurium (Tracrium®)

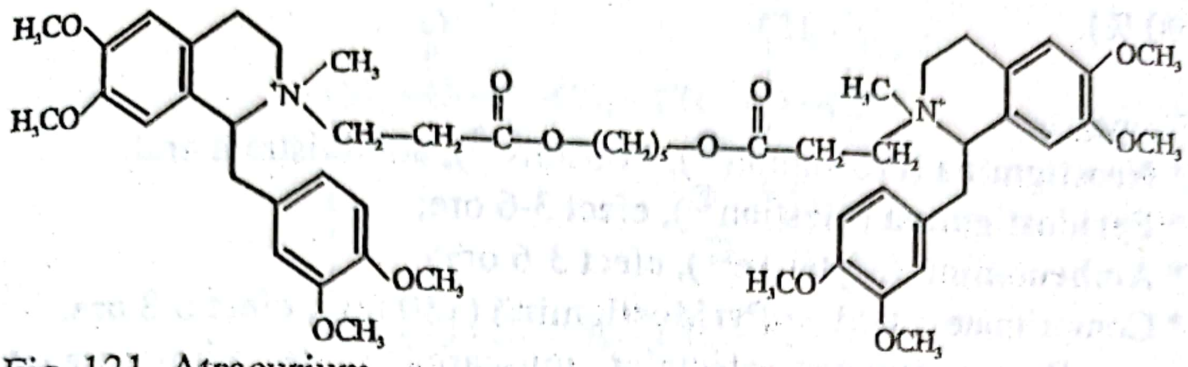


Fig. 121. Atracurium

Este un miorelaxant nedepolarizant cu acţiune de scurtă durată. Prezintă 2 forme de metabolizare:

1. metabolizarea spontană (eliminare Hofman) a grupului cuaternar prin care este inactivat, la temperatura corpului uman şi pH fiziologic. Eliminarea Hofman este neenzimatică, metaboliţii Tracrium-ului în această metabolizare sunt Laudanosin-ul şi un monoacrilatul cuaternar; este calea majoră de inactivare, independentă de starea funcţională a ficatului şi rinichiului.

2. ester-hidroliza, catalizată enzimatic prin esteraze nespecifice (aliesteraza), producând un acid cuaternar şi un alcool cuaternar.

Este indicat la bolnavii cu insuficienţă renală, insuficienţă hepatică. Blocarea neuro-musculară nu este afectată, nu are proprietăţi cumulative.

Medicamentul se administrează parenteral, în doză de 10 mg/ml.

Anticholinesterazicele antagonizează efectele pahicurarelor.

Indicaţii ale anticholinesterazicelor:

- supradozări în administrarea pahicurarelor;
- decurarizarea, la termen sau în cazul întreruperii intervenţiei chirurgicale, la bolnavi care au primit pahicurare;

Scanned with OKEN Scanner

- tratamentul miasteniei gravis cu anticorpi anormali ce blochează receptorii periferici N_n, al căror număr se reduce cu 70-90 %).

Preparate:
* **Neostigmina** (Prostigmin®), Miostin(+), administrată oral;
* **Pyridostigmina** (Mestion®), efect 3-6 ore;
* **Ambenonium** (Mytelase®), efect 3-6 ore;
* Comprimate retard de **Pyridostigmină** (180 mg), efect 6-8 ore.

Pentru evitarea efectelor muscarinice, se administrează înainte Atropină (Pentru detalii vezi capitolul corespunzător din SNC).

Terapia cu anticholinesterazice se poate asocia cu terapia cu imunosupresoare (Glicocorticosteroizi, Azathioprine), extirparea timusului etc.

2. Leptocurare

Au acţiune de agonişti parţiali, receptorul de pe placa motoare este stimulat, placa motoare şi restul membranei celulare se depolarizează, se produce o contracţie de foarte scurtă durată, urmată de relaxare. Clinic, aceste contracţii se traduc sub forma unor fibrilaţii musculare în momentul injectării leptocurarei.

Leptocurarele, părăsind greu receptorul, acesta rămâne stimulat şi menţine canalele ionice deschise, membrana rămâne stimulată, ceea ce duce la relaxare musculară.

O parte din efectul leptocurarelor este datorat capacităţii lor de a deschide canalele ionice închise, pe care apoi le blochează. Menţinerea canalelor ionice deschise duce la o continuă pierdere de K^+ (menţinerea canalelor ionice deschise). La bolnavii cu insuficienţă renală, hiperpotasemii prin arsuri, musculatură paralizată, potasemia poate atinge nivele ce interferează funcţia cardiacă.

Alte dezavantaje:
- lipsa de antidot;
- dureri musculare după revenirea din anestezie.

Datorită dezavantajelor există tendinţa de renunţare la leptocurare în favoarea pahicurarelor.

Scanned with OKEN Scanner

2.1. Succinilcholina

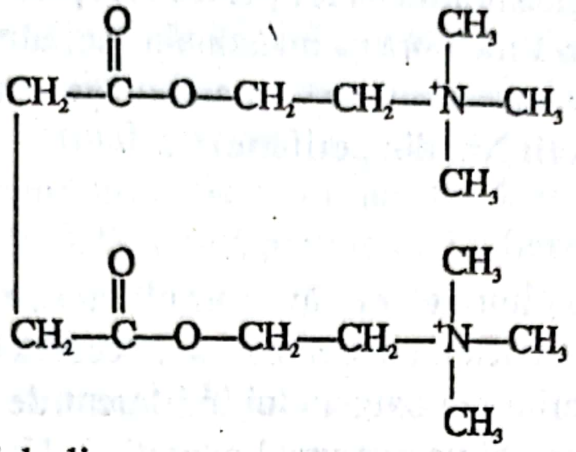


Fig. 122. Succinilcholina

Avantaje:

- instalarea şi încetarea rapidă a acţiunii;
- o bună relaxare glotică.

Este indicată în iniţierea curarizării şi/sau pe întreaga perioadă a intervenţiei. În unele cazuri rare, datorită unei anomalii genetice, succinilcholina nu este inactivată şi bolnavii nu-şi revin din curarizare. Tratamentul se face cu cholinesteraze umane sau transfuzie de sânge.

Contraindicaţii:

- intervenţii chirurgicale pe globul ocular (pentru că măreşte presiunea intraoculară);
- la bolnavii cu miotonie (le produce o paralizie spastică).

De asemenea, prezintă efectele adverse şi contraindicaţiile deja menţionate pentru întregul grup.

Farmacodinamia curarizantelor

După ambele tipuri de curarizante, muşchiul rămâne excitabil la stimularea directă, iar nervul motor continuă să funcţioneze.

Musculatura ochiului este cea mai sensibilă la acţiunea lor, apoi urmează cea inervată de alţi nervi cranieni. Cea mai rezistentă este musculatura respiratorie.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică

Curarizantele au în structură grupări de tip "onium", ca şi Ach, ceea ce explică afinitatea lor pentru receptorii Ach şi greutatea cu care traversează membrana intestinală (se administrează numai i.v.) şi bariera hemato-encefalică (în administrarea i.v. efectele sunt limitate la receptorii Nm din periferie).

Indicaţii:

- relaxarea musculară în cadrul anesteziei chirurgicale (curarizantele provoacă relaxarea glotei, necesară intubării traheale, asigurând astfel primirea oxigenului indiferent de incidentele şi accidentele ce ar surveni pe parcursul operaţiei). Utilizarea curarizantelor a permis reducerea dozelor de narcotic şi a mărit securitatea narcozei, eliminând practic riscul atingerii stadiului toxic al narcozei şi permiţând o revenire mai rapidă a bolnavilor după anestezie;
- pentru executarea unor laringoscopii, bronhoscopii, esofagoscopii;
- în manevre ortopedice (reducerea luxaţiilor, alinierea fragmentelor osoase în fracturi);
- în terapia cu electroşoc a unor boli psihice (previne accidente, ca luxaţii, fracturi, accidente musculare).

Precauţii:

- intubarea sau prezenţa a tot ceea ce este necesar pentru executarea intubării şi a respiraţiei artificiale (deoarece diferenţele individuale în sensibilitatea la curarizante sunt mari, iar distanţa dintre doza relaxantă pentru musculatura abdominală şi cea pentru musculatura respiratorie este mică).

Scanned with OKEN Scanner

III. Miorelaxante cu acţiune pe SNC

Sunt medicamente cu un mecanism de acţiune incomplet cunoscut, a căror acţiune se exercită la nivel spinal şi/sau la nivele imediat superioare, incluzând şi mezencefalul. Au capacitatea de a reduce tonusul anormal crescut al musculaturii scheletice (după traumatisme, rupturi musculare, inflamaţii, hernii discale, leziuni ale măduvei spinării). Deprimă preferenţial reflexele polisinaptice şi influenţează puţin pe cele monosinaptice, dar acest efect este nespecific (a fost observat şi la substanţe fără activitate miorelaxantă). Prin acţiunea supraspinală au şi efect sedativ.

1. Mephenesina

A fost primul miorelaxant central folosit, azi este depăşit.

Acţiuni:

- inhibă hipertonia şi hiperreflectivitatea provocată experimental prin decerebrare şi diferite leziuni spinale şi supraspinale;
- inhibă transmisia printr-un număr de căi polisinaptice şi scade descărcările repetitive ale interneuronilor, la nivel spinal şi supraspinal.

Dintre medicamentele actuale ce acţionează asemănător fac parte:

- Carizoprodolul şi Clorzoxazonul.

2. Diazepam, Clonazepam şi alte benzodiazepine

Acţiuni:

- au efect puternic relaxant, în special asupra musculaturii flexorilor (cu Clonazepam se poate obţine relaxare la doze nesedative);
- efect sedativ;
- acţionează pe mecanismele reticulare de reglare a tonusului muscular şi mai puţin asupra interneuronilor spinali.

Indicaţii:

- terapia spasmelor provocate de stricnină, toxină tetanică;
- prevenirea accidentelor provocate de electroşoc (în psihiatrie);

Scanned with OKEN Scanner

- reducerea rigidităţii în paralizii cu leziuni ale neuronilor piramidali.

Cu timpul se produce obişnuinţă pentru efectul miorelaxant.

3. Baclofenul (Lioresal®)

Acţionează diferit de celelalte miorelaxante centrale, între altele, hiperpolarizează fibrele nervoase aferente primare. Este indicat în stările spastice provocate de scleroza multiplă.

Prezintă următoarea structură chimică:

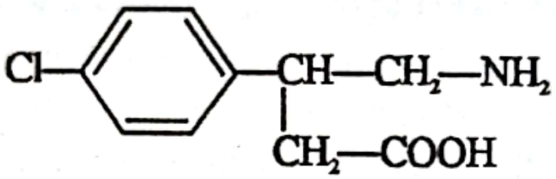


Fig. 123. Baclofen

Este un spasmolitic activ şi dislocueşte GABA din unele situs-uri insensibile la Bicuculină (receptorii GABA). Se pare că acţionează ca un agonist al receptorilor GABA-B. Se avansează ipoteza că aceşti receptori pot servi o funcţie inhibitorie presinaptică, probabil prin scăderea influxului calcic, pentru a reduce eliberarea transmiţătorilor excitatori atât la nivelul creierului, cât şi la nivelul măduvei spinării.

Baclofenul poate, de asemenea să scadă durerea la pacienţi cu spasticitate, posibil prin inhibarea eliberării substanţei P în măduva spinării. Determină o sedare mai mică decât Diazepamul.

Este complet absorbit după administrare orală şi are un timp de înjumătăţire plasmatică de 3-4 ore.

Dozele administrate sunt de: 15 mg x 2/zi, crescând la mai mult de 100 mg/zi.

Efecte adverse:

- somnolenţă;
- creşterea frecvenţei crizelor convulsive la epileptici.

4. Progabid şi Glicină

Acţiuni: scad spasticitatea la unii pacienţi.

Progabidul este un agonist GABA-A şi GABA-B şi are metaboliţi activi, incluzând GABA însuşi.

Scanned with OKEN Scanner

Glicina inhibă neurotransmiţătorul aminoacidic. Este activă pe cale orală şi traversează uşor bariera hemato-encefalică.

MEDICAŢIA SISTEMULUI EXTRAPIRAMIDAL

Boala Parkinson (idiopatică) şi parkinsonismul (sdr. Parkinson simptomatic) sunt disfuncţii cronice progresive datorate unor leziuni în locus niger (substanţa neagră) şi alţi nuclei extrapiramidali. Afectează 5 % din populaţia care depăşeşte vârsta de 60 ani.

Parkinsonismul poate avea următoarele cauze:
- encefalite virotice;
- traumatisme;
- ateroscleroza cerebrală;
- boli metabolice genetic determinate (boala Wilson);
- intoxicaţii cu CO, HCN, CS2, Mn, Hg, barbiturice.

Pseudoparkinsonismul este provocat de:
- medicamente care blochează receptorii dopaminergici (neuroleptice)
- medicamente care provoacă depleţia dopaminei cerebrale (Rezerpina).

Simptomele caracteristice sunt reprezentate de:
- tremor;
- rigiditate musculară de tip ceros (prin creşterea tonusului musculaturii somatice);
- bradikinezie (iniţierea lentă a mişcărilor, pierderea automatismelor motoare câştigate sau congenitale) sau akinezie (incapacitatea de a iniţia mişcările şi de a modifica o activitate motoare în curs de desfăşurare);
- tulburări de postură;
- tulburări vegetative;

Scanned with OKEN Scanner

- tulburări psihice.

Neuronii din locus niger au drept neuromediator dopamina (DA). Ei stabilesc sinapse cu rol inhibitor în nucleii bazali, în special cu neostriatul (nucleul caudat şi putamen), unde există un mare număr de neuroni cholinergici.

Lipsa stimulului inhibitor (frenator) dopaminic (consecutivă reducerii numerice a neuronilor din locus niger, depleţiei dopaminei (DA) sau blocării receptorilor dopaminergici postsinaptici din neostriat), determină hiperactivitatea neuronilor cholinergici din neostriat. Din punct de vedere biochimic, avem în structurile amintite un sindrom de insuficienţă dopaminică, cu un dezechilibru între o activitate dopaminergică redusă şi o activitate cholinergică crescută.

Un alt tract dopaminergic, care degenerează în boala Parkinson pleacă din aria paranigrală şi se termină în nucleul accumbens. Rolul său este de a controla activitatea motoare, iar bradi- şi akinezia par legate de lezarea sa.

Terapia, la ora actuală, este simptomatică şi se bazează pe:

I. Substituirea carenţei de Dopamină prin administrare de:

1. L-Dopa singură sau asociată cu substanţe ce îi reduc inactivarea (Dopaflex®, Sinemet®, Madopar®)
2. alţi agonişti ai receptorilor dopaminergici:
2.1. Bromocriptina (Parlodel®);
2.2. Pergolide (Permax®);
3. eliberatori de Dopamină:
3.1. Amantadina (Symmetrel®, Viregyt®);
3.2. Amfetaminele.

II. Cholinolitice, pentru antagonizarea efectelor hiperactivităţii neuronilor cholinergici din nucleii bazali:

- Atropină sau scopolamină;
- Benztropina (Cogentin®);
- Anticholinergice centrale:

* Trihexyphenidil (Romparkin®), Artan®);
* Prociclidina (Kemadrin®);
* Biperiden (Akineton®);
* Ethopropazina (Parsidol®);
* Orphenadrina (Disipal®).

Scanned with OKEN Scanner

III. Antihistaminice cu efecte centrale:

- Difenhidramina;
- Clorfenoxamina (Phenoxene(R)).

IV. DL-Treo-3,4,-Dihidroxifenilserină (DOPS)

V. Grefe de ţesut cromafin în nucleul caudat

I. Substituirea carenţei de DA

1. L-Dopa

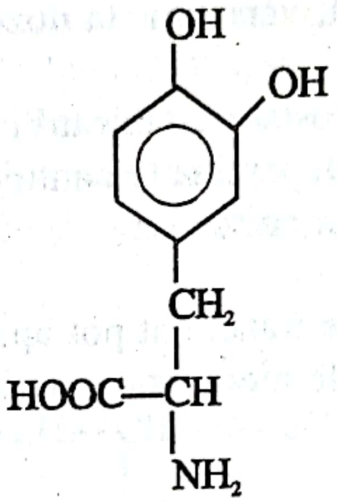


Fig. 124. L-Dopa

Deoarece Dopamina nu traversează bariera hemato-encefalică, se administrează precursorul ei, L-Dopa, care pătrunde în SNC, este captat în terminaţiile neuronilor nigro-striaţi rămaşi în funcţie şi este transformată în Dopamină. L-Dopa este inactivă din punct de vedere farmacodinamic.

L-Dopa nu influenţează tonusul muscular şi motilitatea la omul sănătos. La bolnav are următoarele efecte:

- ameliorează rapid akinezia, bradikinezia şi rigiditatea;
- după un tratament îndelungat, pot ceda şi tremurăturile;
- se ameliorează în ansamblu funcţiile motoare (mers, mimică, scris, vorbire, înghiţit, respiraţie);
- determină ameliorări psihice:
- cedarea apatiei;
- cedarea stării depresive;

recăpătarea interesului pentru persoanele şi activităţile cu care pacientul vine în contact;

Scanned with OKEN Scanner

- senzaţie de bună dispoziţie.

Mecanism intim de acţiune

Stimularea receptorilor dopaminergici din striat activează o adenilat ciclază, cu acumulare consecutivă de AMP. Aceasta acţionează asupra proceselor ce induc răspunsul neuronal final.

Efecte adverse:

1. La începutul tratamentului, efectele adverse sunt datorate Dopaminei rezultate din decarboxilarea periferică a L-Dopa:

- anorexie, greaţă, vărsături (la doze prea mari sau luate pe stomacul gol);
- hipotensiune ortostatică, tahicardii şi aritmii prin stimularea ß-receptorilor de către Dopamină (ca antidot, se folosesc ß-blocantele). Aceste efecte dispar cu timpul.

2. Efectele tardive sunt:

- după 3-4 luni de tratament pot apare mişcări anormale involuntare, după un an ele afectează aproximativ 80 % din cazurile tratate;
- distonii;
- fluctuaţii ale efectului ("on-off effect");
- tulburări psihice (halucinaţii, coşmaruri, anxietate, delir, stări maniacale sau depresive);
- insomnie, excitaţie sexuală (datorate efectelor diencefalice ale medicamentelor).

Protejarea L-Dopa şi a Dopaminei cu inhibitori enzimatici

Aproximativ 95 % din L-Dopa administrată este decarboxilată şi transformată în Dopamină în periferie; în creier ajunge 1 % din doza administrată. Ca inhibitori enzimatici se utilizează:

a. inhibitorii de decarboxilază, care permit o scădere cu 75 % a dozelor de L-Dopa, fiind reprezentaţi de:

* Benserazida;
* Carbidopa;

Scanned with OKEN Scanner

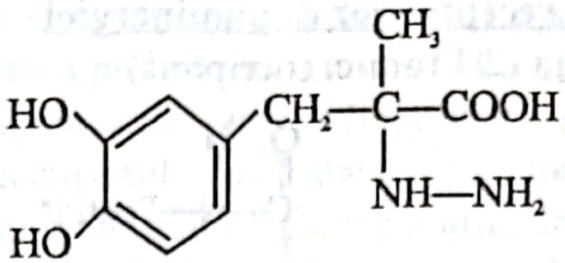


Fig. 125. Carbidopa

Aceste substanţe blochează enzima în periferie, dar nu traversează bariera hemato-encefalică, în creier L-Dopa conţinând să se transforme în Dopamină.

b. inhibitorii monoaminooxidazei de tip B:

* Selegiline (Deprenyl®; Jumex®); spre deosebire de inhibitorii de monoaminooxidază neselectivi, care provoacă accidente când sunt administraţi împreună cu catecholamine, L-Dopa, alimente ce conţin tiramină (brânzeturi fermentate), Deprenylul nu provoacă asemenea accidente.

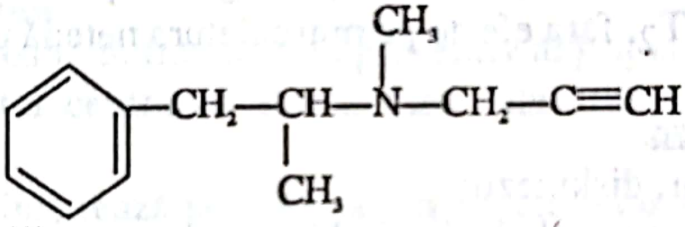


Fig. 126. Selegiline

Mod de administrare. Preparate. Doze:

* **Larodopa®, Dopaflex®**, se prezintă sub formă de comprimate cu L-Dopa a 100, 250, 500 mg. Se administrează 0,5-1 mg/zi în 3-4 prize, cu creşterea dozei zilnice la intervale de 3-7 zile, cu 100-175 mg, până se ating 3-8 g/zi în 4 prize.
* **Sinemet®** (10/100), 1 cp = 10 mg Carbidopa + 100 mg L-Dopa.
* **Sinemet** (25/250), 1 cp = 25 mg Carbidopa + 250 mg L-Dopa.

Dozele de L-Dopa administrate în Sinemet® trebuie să reprezinte cam 25 % din cele primite de bolnavul tratat numai cu L-Dopa.

* **Madopar®**, 1 capsulă =100 mg L-Dopa + 25 mg benserazidă sau 200 mg L-Dopa + 50 mg benserazidă;
* **Deprenyl®**, se administrează în doze de 2,5-10 mg x 2/zi,asociat sau nu cu Sinemet® sau Madopar®.

Scanned with OKEN Scanner

2. Alţi agonişti ai receptorilor dopaminergici

2.1. Bromocriptina (2-Brom-ergocriptina)

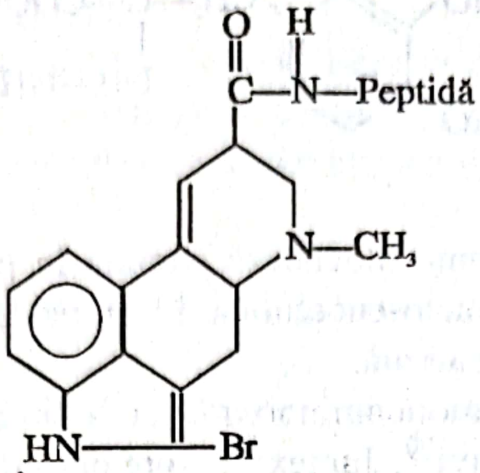


Fig. 127. Bromocriptina

Bromocriptina este un derivat din Ergot.

Este folosită singură sau în asociere. Este un agonist al receptorului dopaminergic central, antagonist pe receptorul α şi pe receptorul 5-HT_2, fără efecte pe musculatura netedă uterină.

Efectele adverse:

- mai rar, diskinezii;
- frecvent apar halucinaţii, hipotensiune;
- tulburări circulatorii cutanate, favorizate de frig.

Preparate. Mod de administrare. Doze:

* **Parlodel®** se prezintă sub formă de capsule cu 2,5 şi 10 mg substanţă activă, sub formă de mesilat.

Dozele administrate sunt de: 50-100 mg/zi.

Terapia asociată se face cu doze mici (10-20 mg/zi). Se începe cu 2,5 mg x 2/zi, crescând cu 5 mg la 2-3 zile. Se administrează în timpul meselor.

2.2. Pergolid (Permax®)

Este un agonist al receptorilor dopaminergici D_1 şi D_2. A fost relativ recent introdus în terapia bolii Parkinson.

Este un medicament, în general bine tolerat. La iniţierea terapiei, apar frecvente efecte adverse asemănătoare celei ale Bromocriptinei. Este indicat la pacienţii care nu primesc terapia cu

Scanned with OKEN Scanner

Levodopa şi la cei care prezintă fluctuaţii ale răspunsului la terapia cu Levodopa, pentru a prelungi răspunsul la Levodopa.

Efectul Pergolidului are tendinţa de a scădea cu timpul, probabil prin mecanismul de "down-regulation" al receptorilor dopaminergici. Nu se poate preciza, dacă utilizarea Pergolidului, în stadiul precoce al bolii Parkinson (fie singur, fie asociat cu doze mici de Levodopa) ar putea să întârzie apariţia efectelor adverse Dopa-induse.

Preparate. Mod de administrare. Doze:

* **Pergolidul** (Permax®) se prezintă sub formă de tablete de 0,05; 0,25 şi 1 mg, cu administrare pe cale orală. Doza medie de Pergolid este de 3 mg zilnic.

3. Eliberatori de Dopamină

3.1. Amantadina

Este folosită în tratamentul preventiv al gripei şi, totodată, fiind un eliberator central al Dopaminei, este utilizată şi în terapia bolii Parkinson.

Se administrează singură sau în asociere cu alte antiparkinsoniene, în orice fază a bolii. Efectul dispare după 4-6 luni de administrare, revine după o pauză de o lună.

Preparate. Mod de administrare. Doze:

* **Symmetrel®; Viregyt®**, capsule cu 100 mg clorhidrat de Amantadină.

Dozele sunt de: 1 cps x 2/zi.

3.2. Amfetaminele

Eliberează DA la nivel central şi periferic, rezultând un modest efect terapeutic. Profilul lor farmacologic le limitează utilizarea (vezi capitolul "Psihotrope").

Contraindicaţii ale agoniştilor receptorilor dopaminergici:

- psihoze;
- glaucom acut congestiv;
- alăptare (inhibă lactaţia);

Scanned with OKEN Scanner

- melanom şi alte leziuni pigmentare;
- pseudoparkinsonism provocat de neuroleptice.

NU se vor asocia cu piridoxină, inhibitor de monoaminooxidază (IMAO), catecholamine.

Contraindicaţii relative:

- sarcină;
- boli cardiace;
- boli vasculare;
- ulcer gastro-intestinal;
- leziuni hepatice şi renale.

II. Cholinolitice

1. Dozele mari de extracte conţinând alcaloizi din grupul Atropinei au fost prima medicaţie cu oarecare eficienţă în boala Parkinson. Au urmat apoi dozele mari de **Atropină** (20 mg/zi) sau **Scopolamina** (5 mg/zi). Din cauza puternicelor efecte adverse, au fost înlocuite cu aşa-numitele anticholinergice centrale.

2. **Benztropina** (Cogentin®), medicament de sinteză, cu structură aminică terţiară, are efect similar cu al atropinei, dar pătrunde mai uşor la nivelul SNC.

Se prezintă sub formă de tablete de mesilat de benztropină de 0,5 mg, 1 mg şi 2 mg, cu administrare orală şi sub formă de soluţie pentru administrare parenterală (1 mg substanţă activă/ml soluţie). Doza este de 1-6 mg/zi.

3. **Anticholinergicele centrale** sunt substanţe de sinteză cu aceleaşi efecte ca Atropina, dar care pătrund mai uşor în SNC. Reprezintă singura medicaţie în pseudoparkinsonismul provocat de neuroleptice. Reduc sialoreea. Sunt ineficace în akinezie. Efectele adverse ale Atropinei sunt păstrate, în special la vârste înaintate.

Efectele adverse centrale determinate de aceste substanţe sunt:

- somnolenţă;
- confuzie mintală;
- halucinaţii.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Trihexyphenidil** (Romparkin®, Artane®), se prezintă sub formă de tablete de 2,5 mg, capsule de 5 mg cu eliberare lentă a substanţei active şi soluţii conţinând 2 mg/5 ml, pentru administrare pe cale orală.

Doza administrată este de: 6 - 20 mg/zi.

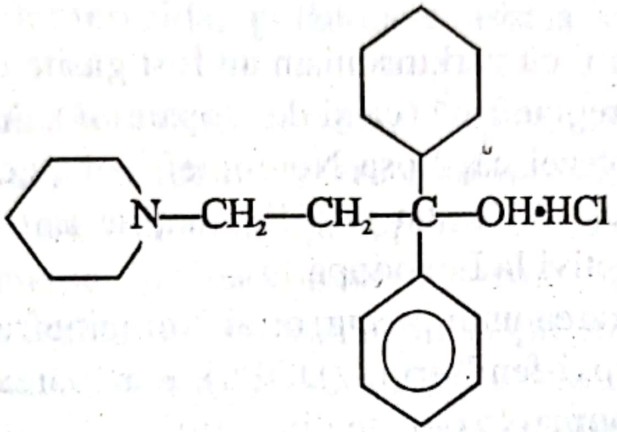


Fig. 128. Clorhidrat de Trihexyphenidil

* **Prociclidina** (Kemadrin®) se prezintă sub formă de tablete de 5 mg, cu administrare orală.

Doze: 7,5-30 mg/zi.

* **Biperiden** (Akineton®) se prezintă sub formă de tablete de 2 mg, cu administrare orală şi soluţii conţinând 5 mg/ml, pentru administrare injectabilă.

Doze: 2-12 mg/zi.

* **Ethopropazina** (Parsidol®), derivat cu structură fenotiazinică, se prezintă sub formă de tablete de 10; 50 mg, cu administrare orală.

Doze: 150-300 mg/zi.

* **Orphenadrina** (Disipal®) se prezintă sub formă de tablete de 100 mg şi tablete de 100 mg cu eliberare lentă a substanţei active, pentru administrare orală şi sub formă de soluţii conţinând 30 mg/ml pentru administrare parenterală.

III. Antihistaminice cu efecte centrale

Aceste medicamente manifestă mai puţine efecte adverse. Sunt indicate mai ales la persoanele în vârstă. Efectul terapeutic este mai slab decât la anticholinergicele centrale.

Scanned with OKEN Scanner

Se folosesc: Difenhidramina, Clorfenoxamina (Phenoxene®).

Contraindicaţii: cele ale anticholinergicelor atropinice în general.

IV. DL-Threo-3,4-dihidroxi-fenilserină (DOPS)

La pacienţii cu parkinsonism au fost găsite deficite regionale cerebrale de Norepinefrină (ca şi de Dopamină). Acest aspect a dus la avansarea ipotezei că, lipsa Norepinefrinei este responsabilă de fenomenul clinic, manifestat prin fluctuaţiile sau lipsa răspunsului pacienţilor respectivi la Levodopa.

Administrarea unui precursor al Norepinefrinei şi anume, dl-Threo-3,4-dihidroxi-fenilserina (DOPS), s-ar părea că ameliorează fenomenul, dar numai la o parte din cazuri.

V. Grefe de ţesut nervos în boala Parkinson

Lars Olson şi colaboratorii (1985) au prezentat posibilitatea experimentală a grefării, într-un prim timp, de ţesut din locus niger în camera anterioară a globului ocular. În al doilea timp, se grefează alături ţesut din cortexul parietal. Cele două grefoane se vascularizează şi se întrepătrund, devenind capabile să secrete Dopamină.

La om nu este posibilă autografa sau heterografa din ţesut nervos. De aceea se foloseşte grefa cu ţesut din medulosuprarenală implantată în ventriculii laterali sau în nucleul caudat (în prealabil se diagnostichează prezenţa a două corticosuprarenale la persoana respectivă).

În 1979 s-au comunicat primele grefe de ţesut din locus niger, la animalele de experienţă. În 1982 s-au realizat grefe cu 2/3 din medulosuprarenală, în două situs-uri din nucleul caudat, la două persoane cu boala Parkinson. S-a constatat o ameliorare tranzitorie şi de scurtă durată a rigidităţii, mimica feţei revenind la normal. În aceste grefe este necesară prezenţa factorului de creştere nervoasă (GNF).

Scanned with OKEN Scanner

Alegerea medicaţiei antiparkinsoniene

În faza iniţială a bolii se preferă anticholinergice şi cafeină, care, deşi au un efect terapeutic redus, sunt utile. Se continuă cu Amantadină, apoi Bromocriptină, Pergolid şi cu asocieri ale acestor substanţe.

În fazele avansate ale bolii se foloseşte asocierea L-Dopa-Carbidopa sau Benserazidă, putându-se asocia şi aici medicaţia folosită iniţial.

Ca şi în alte boli cronice, când simptomele se accentuează, nu se va urmări suprimarea lor, (care cere supradozare), ci, se vor administra doze care fac suferinţa suportabilă. Boala Parkinson şi majoritatea formelor de parkinsonism, evoluând progresiv pe măsura avansării leziunilor neuronale, nu se ştie în ce măsură reducerea eficienţei terapiei este o consecinţă a acestui fapt, şi în ce măsură este datorată unor particularităţi farmacologice ale medicaţiei.

ANESTEZICE LOCALE

Anestezicele locale sunt substanţe care blochează temporar şi reversibil, la locul de de aplicare, generarea şi propagarea potenţialului de acţiune în membranele excitabile (neuroni, corpusculi senzitivi, celule musculare). Ele sunt folosite mai ales în vederea executării unor intervenţii chirurgicale în teritoriul anesteziat, pentru că împiedică transmiterea senzaţiei dureroase somatice şi vegetative ca şi a altor stimuli reflexogeni, blocând fie funcţionarea terminaţiilor şi fibrelor nervoase periferice, fie trecerea informaţiei nervoase la nivel spinal. Terapeutic sunt folosite pentru întreruperea funcţionării unor reflexe patologice şi pentru miorelaxare.

Structura şi modularea canalelor ionice de sodiu voltaj-dependente

În cele mai multe celule excitabile, faza de depolarizare a potenţialului de acţiune constă într-o creştere iniţială a permeabili-

Scanned with OKEN Scanner

tăţii pentru ionul de Na^+, prin canalele de sodiu voltaj-dependente, urmată de creşterea, mai prelungită, a permeabilităţii pentru Ca^{2+}, prin canalele de calciu voltaj-dependente.
Repolarizarea este produsă prin activarea canalelor de K^+ voltaj-dependente.

Intrarea calciului în celulă în timpul potenţialului de acţiune este foarte importantă, calciul servind ca mesager intracelular, pentru a iniţia secreţia, contracţia şi procesele metabolice reglatorii. Canalele ionice voltaj-dependente constituie ele însele ţinta moleculară pentru un mare grup de neurotoxine şi medicamente, (inclusiv anestezicele locale şi, la doze anestezice, etanolul.

Canalele ionice cu voltaj de poartă sunt supuse unei reglări de tip feed-back, prin fosforilare proteică stimulată de mesageri intracelulari secunzi. Canalele de sodiu au cel puţin 5 situs-uri separate de acţiune pentru neurotoxine care au efecte diferite pe funcţia canalului. S-a constatat, prin studii pe canale de sodiu purificate, din creierul de şobolan, că un canal de sodiu este format din 3 subunităţi glicoproteice: α (260 kDa), $ß_1$ (36 kDa) şi $ß_2$ (33 kDa), în proporţia 1/1/1, într-un complex de 320 kDa. Subunitatea $ß_2$ este legată la subunitatea α prin legături disulfidice, în timp ce subunitatea $ß_1$ este legată necovalent. Subunitatea α este o glicoproteină transmembranară care leagă neurotoxinele pe suprafaţa ei extracelulară. Subunităţile $ß_1$ şi $ß_2$ sunt glicoproteine membranare.

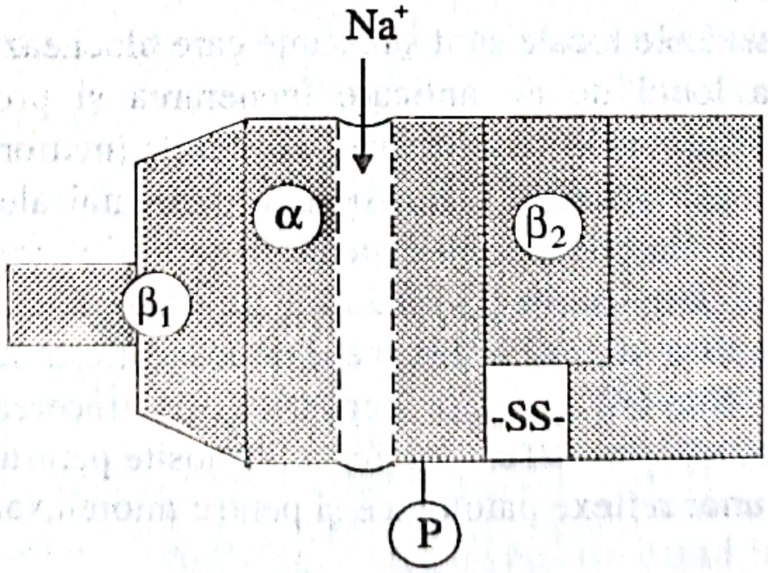


Fig. 129. Reprezentarea schematică a subunităţii structurale α a canalelor de Na^+.

Scanned with OKEN Scanner

Activarea voltaj-dependentă a canalelor de sodiu necesită prezenţa unor "senzori de voltaj" în structura canalului, care conţin "sarcini de poartă", localizate în regiunea transmembranară. Modificările în potenţialul electric transmembranar determină o modificare conformaţională asupra stării active, conducătoare de ioni, a canalului. Situsul 4, localizat transmembranar, este hidrofob şi puternic încărcat pozitiv. Se presupune că segmentele situsului 4 (S_4) servesc drept senzori de voltaj. Segmentele canalelor de sodiu, care sunt responsabile de alte aspecte ale funcţionării canalelor nu au fost tot atât de uşor identificate (prin cercetarea secvenţei aminoacidice a subunităţii α). Pentru identificarea altor regiuni importante funcţional, au fost utilizaţi anticorpi antipeptidici direcţi împotriva situsurilor, în scopul realizării unei "hărţi funcţionale" a subunităţii α a canalelor de sodiu. Astfel, a fost definită starea de inactivare a porţii canalului de sodiu. Anticorpii au fost aplicaţi la suprafaţa intracelulară a canalului de sodiu: numai un anticorp direcţionat împotriva segmentului scurt intracelular, a inhibat inactivarea canalului de sodiu. Inhibarea puternicii stări de inactivare a canalului de sodiu, de către complexul anticorp-canal de sodiu modificat, în segmentele membranare, a fost completă. Legarea şi efectul anticorpilor au fost voltaj-dependente. Pe baza acestor rezultate s-a avansat ipoteza că segmentul pe care aceşti anticorpi îl recunosc, este în mod direct implicat în modificarea conformaţională, care conduce la inactivarea canalului (William A. Catterall şi colaboratorii, 1991). În timpul acestei modificări conformaţionale, segmentul "pliat" din structura canalului serveşte ca poartă de inactivare, prin închiderea porului transmembranar şi devine inaccesibil la legarea cu anticorpi.

Inactivarea canalelor de sodiu este modulată de numeroase neurotoxine, cum ar fi toxinele α scorpionice, care acţionează la nivelul receptorului pentru neurotoxine, pe situs-ul 3, pe faţa extracelulară a canalului de sodiu. Situs-ul se leagă covalent şi este probabil localizat pe ansa extracelulară, între segmentele transmembranare S_5 şi S_6, în domeniul I al subunităţii α. Cercetări ulterioare au demonstrat că există 4 domenii ale subunităţii α a canalului de sodiu, într-o zonă pătrată transmembranară şi au identificat segmentele canalului, ce prezintă situsuri pentru toxinele α scorpionice.

Scanned with OKEN Scanner

Subunităţile α ale canalelor de sodiu în sinaptosomi, sunt în mod rapid fosforilate de protein-kinaza AMPc dependentă iar, activarea cu neurotoxină a acestor canale de sodiu este inhibată în condiţii care cresc AMPc intracelular. Inactivarea voltaj dependentă a canalelor de sodiu din miocitele cardiace şi neuronii din creierul de şobolan este modificată de potenţialele mai mult negative de membrană, în condiţiile în care creşte AMPc intracelular. Toate situs-urile canalelor de Na^+ supuse fosforilării fiziologice de către protein-kinaza AMPc-dependentă, sunt localizate într-un grup, în marea ansă intracelulară, în domeniile I şi II. Astfel, se poate emite ipoteza că fosforilarea acestor situs-uri, poate modula închiderea voltaj-dependentă a canalului, prin inactivarea segmentului portal, între domeniile omologe III şi IV.

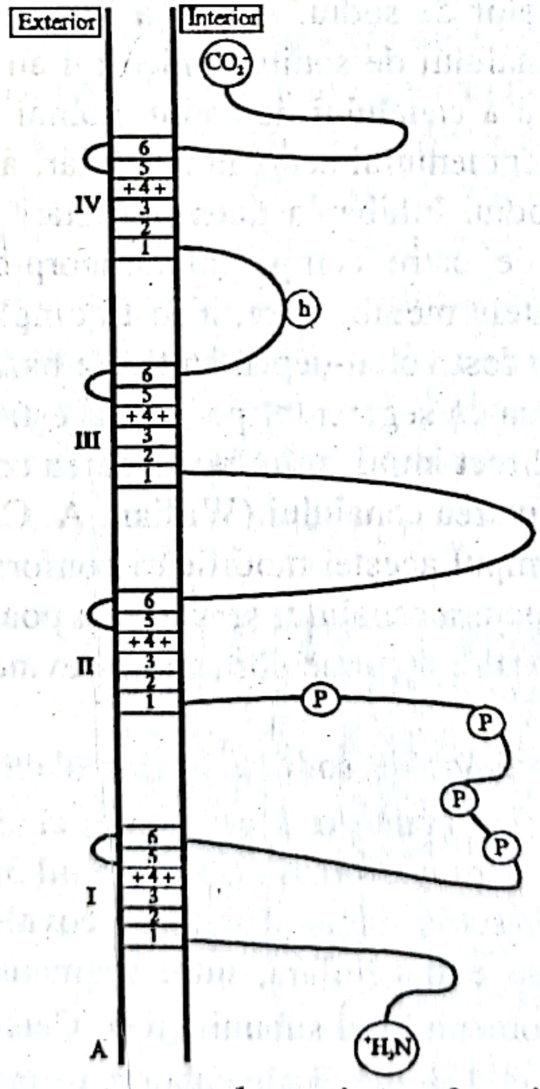


Fig. 130. Reprezentarea schematică a funcţionării subunităţii α a canalelor de Na^+

Neurotoxinele şi medicamentele care acţionează la nivelul unor situs-uri specifice, modificând funcţia canalelor de Na^+, sunt următoarele:

- pe situsul 1, acţionează Tetrodotoxina, Saxitoxina şi Micronotoxina, având ca efect inhibarea conductanţei ionice;
- pe situsul 2, acţionează Veratridina, Batrachotoxina, Aconitina şi Grayanotoxina având ca efect activarea persistentă;
- pe situsul 3, acţionează α toxinele scorpionice şi toxinele de anemone marine având ca efect inhibarea inactivării şi creşterea persistenţei activării;
- pe situsul 4, acţionează ß toxinele scorpionice, modificând voltaj-dependenţa activării;
- pe situsul 5, acţionează Brevetoxinele şi Ciguatoxinele care determină acţiune repetată şi modifică voltaj-dependenţa activării;
- pe situsuri încă neidentificate, acţionează insecticidele care determină acţiune repetată şi persistenţa activării, toxina de *Gonoipora* şi toxina de *Conus striatus* (care inhibă inactivarea), anestezicele locale, antiaritmicele şi anticonvulsivantele (care determină inhibarea voltaj-dependentă).

Farmacodinamia anestezicelor locale

Generarea şi propagarea potenţialului de acţiune reprezintă însăşi generarea şi propagarea influxului nervos de-a lungul membranei neuronale şi corespunde unei creşteri localizate şi bruşte a permeabilităţii membranei pentru ioni, cu intrarea în celulă a ionilor de sodiu şi ieşirea ionilor de potasiu. Mecanismul funcţionării corpusculilor senzitivi, cu rol de traducători, aflaţi la extremităţile periferice ale nervilor senzitivi, pare să fie similară. Anestezicele locale suprimă excitabilitatea membranară, împiedicând, prin mai multe mecanisme, trecerea ionilor prin canalele respective. Unul dintre mecanisme este blocarea canalelor de sodiu pe la capătul intern, ceea ce presupune prealabila traversare a membranei de către molecula de anestezic local. Impiedicând şi ieşirea ionilor de potasiu din celulă, potenţialul de repaus rămâne ridicat, iar excitarea rămânând ineficientă şi nemaiproducând depolarizarea, se realizează ceea ce se numeşte "stabilizarea" membranei.

Scanned with OKEN Scanner

Blocarea transmisiei în fibrele nervoase se face, în linii mari, cu atât mai uşor, cu cât fibra este mai subţire, dar mai intervin şi alţi factori anatomici (de exemplu, distanţa dintre nodurile Ranvier), sau particularităţi ale anesteziculului local folosit (vezi Etidocaina). Fiind nemielinizate, deci subţiri, majoritatea fibrelor vegetative postganglionare (dar nu toate) sunt anesteziate înaintea celor motorii şi senzitive. Numirea de anestezice locale nu se datoreşte unei activităţi particulare a acestor substanţe pentru fibrele senzitive, ci scopului pentru care au fost folosite iniţial şi care continuă să fie şi în prezent cea mai frecventă dintre utilizări.

Molecula de anestezic local conţine, în general, o grupare lipofilă despărţită printr-o scurtă catenă de o grupare hidrofilă, o amină terţiară sau secundară, care dă moleculei un caracter bazic.

Un important rol funcţional joacă şi un oxigen carboxilic polar, inclus într-o grupare esterică sau amidică alăturată capătului lipofil al moleculei. Distanţa optimă dintre azotul aminic şi oxigenul polar este a unei secvenţe de 2-4 atomi de carbon.

Celelalte părţi ale moleculei par să influenţeze mai puţin activitatea specifică şi mai mult unele proprietăţi fizico-chimice şi farmacocinetice (solubilitate, viteză de difuziune, pH, viteza de metabolizare etc.)

Anestezicele locale nu sunt solubile în apă, dar sărurile lor cu acizii sunt hidrosolubile şi permit prepararea de soluţii injectabile.

Forma solubilă, este puternic disociată, dar din, cauza polarizării cationului (gruparea de tip "onium"), nu traversează membranele şi nu poate difuza în ţesuturi, de aceea, o moleculă de anestezic local trebuie să posede proprietatea ca, odată injectată în ţesuturi, să revină la structura iniţială (cu azot trivalent). Fenomenul depinde de:

1. pH-ul ţesutului - cu cât este mai alcalin cu atât se va forma mai multă bază liberă. In ţesuturile inflamate, unde pH-ul este mai acid, anestezicul local are un efect mai slab.

2. pH-ul substanţei (logaritmul negativ al constantei de disociere), care este egal cu pH-ul la care 50% din substanţă este disociată (ionizată).

Scanned with OKEN Scanner

După pătrunderea în celulă, cel puţin o parte din anestezic trebuie să revină la forma de cation, pentru a putea bloca funcţionarea canalelor ionice.

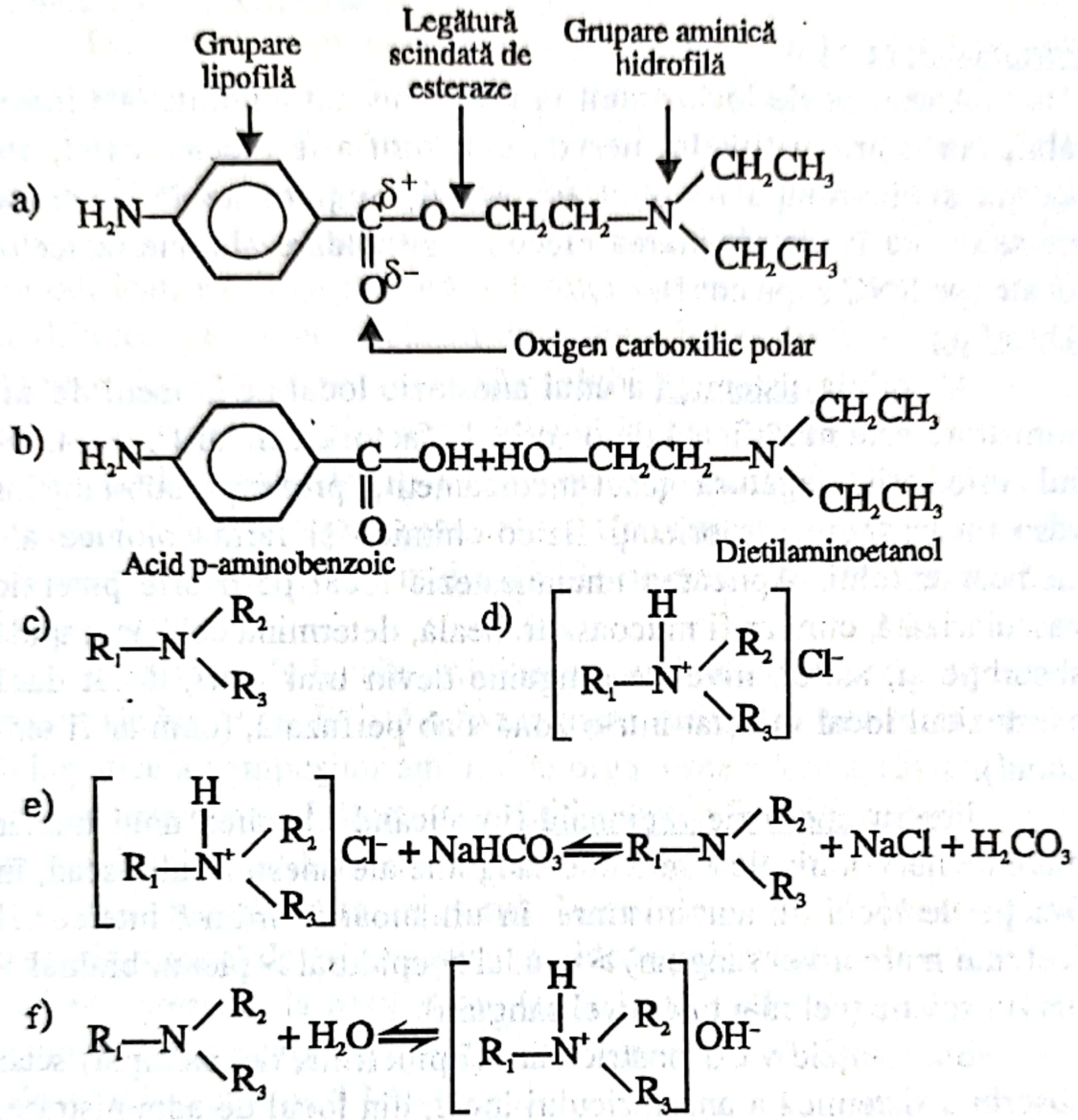


Fig. 131.
a) Structura procainei.
b) Metaboliţii procainei.
c) Formula generală a anestezicelor locale.
d) Prin reacţia cu un acid (HCl), anestezicul local trece în forma de sare. Gruparea de la capătul aminic ia caracter de tip "onium". În sarea disociată anestezicul local formează cationul.
e) Prin reacţie cu bazele din ţesuturi, cea mai mare parte a anestezicului injectat revine la forma iniţială.
f) După pătrunderea în nerv, gruparea aminică revine la forma "onium".

Scanned with OKEN Scanner

O parte din moleculele de anestezic local par să-şi exercite efectul în forma cu azot trivalent şi cu un mecanism de acţiune încă neprecizat.

Farmacocinetică

Anestezicele locale sunt în mod obişnuit administrate injectabil, într-o arie a fibrelor nervoase, pentru a le bloca. Astfel, absorbţia şi distribuţia nu sunt tot aşa de importante în controlul efectelor, ca în determinarea efectelor secundare ale anestezicelor locale (pe SNC şi pe cord).

Absorbţia

Absorbţia sistemică a unui anestezic local de la locul de administrare este modificată de o serie de factori, cum ar fi: doza, locul injectării, legătura ţesut-medicament, prezenţa substanţelor vasoconstrictoare, proprietăţi fizico-chimice şi farmacologice ale medicamentului. Aplicarea unuianestezic local pe o arie puternic vascularizată, cum ar fi mucoasa traheală, determină cea mai rapidă absorbţie şi, astfel, nivelele sanguine devin mai mari, decât dacă anestezicul local injectat într-o zonă slab perfuzată, (cum ar fi tendonul).

Pentru anestezie regională (implicând blocarea unui număr mare de nervi), nivelele maxime sanguine ale anesteziculuiscad, în funcţie de locul de administrare, în următoarea ordine: intercostal (cel mai mare nivel sanguin) > caudal > epidural > plexul brahial > nervul sciatic (cel mai mic nivel sanguin).

Substanţele vasoconstrictoare (Epinefrina, de exemplu) scad absorbţia sistemică a anesteziculuilocal, din locul de administrare, prin scăderea fluxului sanguin în aceste arii. Acest lucru este valabil în special pentru medicamente cu durată scurtă şi medie de acţiune, cum ar fi Procaina, Lidocaina, Mepivacaina, dar nu Prilocainã.

Catecholaminele pot, de asemenea, altera funcţia neuronilor, constituind o cale de a favoriza analgezia.

Distribuţia

Anestezicele locale amidice sunt larg distribuite după administrare i.v. Este evident că pot apare sechestrări ale anesteziculuilocal în zone de depozit, posibil în ţesutul gras. După o fază iniţială de distribuţie rapidă, care, probabil, "indică" captarea în organe puternic perfuzate, cum ar fi creierul, ficatul, rinichii şi inima, se

Scanned with OKEN Scanner

petrece o fază de distribuţie mai lentă cu captarea în ţesuturile moderat perfuzate, cum ar fi muşchiul şi intestinul.

Metabolizare şi excreţie

Datorită extrem de scurtei perioade de înjumătăţire plasmatică a agenţilor anestezicelor locale de tip ester, distribuţia lor tisulară nu a fost bine studiată. Anestezicele locale sunt transformate în ficat sau în plasmă, în metaboliţi mai hidrosolubili, care sunt excretaţi prin urină. Dacă anestezicul local difuzează rapid prin lipide, nemodificat, excreţia urinară a formei neutre este mică sau nulă. Acidifierea urinii ar favoriza ionizarea bazei terţiare, pentru a obţine o formă mai puternic hidrosolubilă, care este mult mai uşor excretată, dacă ea nu este uşor reabsorbită prin tubii renali.
Anestezicele locale de tip ester sunt hidrolizate foarte repede în plasmă de cholínesteraza plasmatică. Ca urmare, ele au un timp de înjumătăţire foarte scurt, mai puţin de un minut pentru Procaină şi Cloroprocaină.

Anestezicele locale amidice sunt hidrolizate de enzimele microsomale hepatice. Există o foarte mare variaţie în rata metabolizării hepatice a compuşilor amidici în organismele vii, aproximativ în ordinea următoare: Prilocaina > Etidocaina > Lidocaina > Mepivacaina > Bupivacaina. Drept rezultat, toxicitatea anestezicelor locale amidice se manifestă mai puternic la pacienţii cu boli hepatice (de exemplu, timpul de înjumătăţire al Lidocainei creşte de la 1,8 ore la pacienţii normali, la peste 6 ore la pacienţii cu boli hepatice). Propranololul poate prelungi timpul de înjumătăţire al anestezicelor locale amidice, cum ar fi Lidocaina.

Indicaţii. Mod de administrare

1. Anestezia de suprafaţă:

- anestezia mucoaselor
- anestezia plăgilor

Soluţia anestezică este instilată sau aplicată local. Nu pătrunde decât foarte puţin în adâncime, unde blochează funcţionarea terminaţiei nervoase şi a ramurilor nervoase fine. Submucoasele nu sunt anesteziate.

Scanned with OKEN Scanner

2. Anestezia de conducere:

Anestezicul este injectat, în imediata vecinătate a nervului, sau în spaţiile de clivaj, prin care trec nervii sau plexurile nervoase (de exemplu, plexul brahial). Permite anestezierea şi relaxarea musculară într-un teritoriu întins, cu doze mici de anestezic.

3. Anestezia spinală şi epidurală:

Sunt cazuri particulare ale anesteziei de conducere. Anestezicul este introdus prin puncţie rahidiană în spaţiul subarahnoidian sau epidural. Interceptarea căilor motorii, asigură o bună relaxare musculară, iar a căilor simpatice determină vasodilataţia teritoriului anesteziat. Anestezia spinală se execută deseori cu soluţii hiperbare (după injectare, bolnavul este ţinut în poziţie oblică, cu partea superioară a corpului mai ridicată), pentru a evita difuzarea substanţei prea mult cranial şi eventuala paralizare a centrilor bulbari. Anestezia epidurală are avantajul de a evita o serie de riscuri, permite anestezia de lungă durată, prin perfuzarea lentă a anesteziculuiprin-tr-un cateter fin introdus în spaţiul epidural, dar are dezavantajul de a cere cantităţi mai mari de anestezic local, ce difuzează extrarahidian şi ridică nivelele de anestezic local în sânge. Folosindu-se anestezice locale cu durată lungă de acţiune, anestezicele spinale şi epidurale sunt indicate în tratarea unor algii incurabile.

4. Anestezia de infiltraţie:

Soluţia anestezică este infiltrată plan cu plan; prin difuziune ea interceptează fibrele nervoase. În scop terapeutic se fac infiltraţii perivasculare (pentru vasodilataţie), în arteriopatii obstructive, degerături etc.

5. Anestezia regională i.v.:

Se aplică în special la membrul superior. Se îndepărtează pe cât posibil sângele cu ajutorul unor benzi elastice (benzi Esmarch) şi se aplică apoi la nivelul dorit o manşetă, care nu permite reintrarea sângelui. Se injectează i.v. un volum de anestezic local care să umple vasele golite (40-80 ml). Se folosesc soluţii diluate de anestezic cu toxicitate sistemică redusă şi fără adaus de vasoconstrictoare. Pentru a nu risca accidente toxice, manşeta trebuie menţinută cel puţin 15 minute după injectarea anesteziculuiui.

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea vasoconstrictoarelor

Cu excepţia Cocainei, anestezicele locale au acţiune vasodilatatoare. Prin hidrolizarea Procainei rezultă dietil-amino-etanol, care, de asemenea, este vasodilatator. Asocierea anesteziculuí local cu un vasoconstrictor este necesară, deoarece:

1. reduce congestia mucoasei sau a ţesutului, scade pierderea de sânge şi ameliorează vizibilitatea în câmpul operator;

2. prelungeşte efectul anestezic, circulaţia locală, îndepărtând mai lent anestezicul local din ţesut;

3. reduce efectele adverse sistemice, anestezicul local trecând mai încet de la locul administrării în circulaţie.

Se folosesc:

* Adrenalina: 5 g/ml soluţie de anestezic local (1:200000)
* Noradrenalina: 10 g/ml (1:100000)
* Fenilefrina: 50 g/ml (1:20000)

Dacă sunt contraindicate catecholaminele se poate folosi un derivat sintetic de Vasopresină. Pentru anestezia de suprafaţă (catecholaminele nu pătrund bine prin mucoase), se preferă Fenilefrina. Pentru că pot provoca necroze ischemice, vasoconstrictoarele nu se folosesc la anestezia extremităţilor (membre, nas, urechi, penis), nici la injectări intracutane.

Efecte adverse

Resorbţia rapidă a anestezicelor locale sau injectarea i.v. din greşeală a anestezicelor locale, pot afecta:

1. cordul, putând determina: bloc atrio-ventricular complet, slăbirea forţei de contracţie, extrasistole, fibrilaţie ventriculară etc. Decesul apare prin anoxie cerebrală, precedată de convulsii anoxice.

Terapia constă în efectuarea de urgenţă, de injecţie intracardiacă de Isoproterenol, Adrenalină sau Orciprenalină, asociată cu masaj cardiac.

2. SNC în funcţie de cantitatea de anestezic local resorbită, pot apare nelinişte, tremurături, anxietate, convulsii clonice (prin inhibarea sistemelor neuronale inhibitoare).

Scanned with OKEN Scanner

Terapia constă în injectarea i.v. (la nevoie intraperitoneal) de Hexobarbital de sodiu (Evipan®) sau Diazepam. În paralizia centrului respirator se face respiraţie artificială.

3. În cazuri rare (1:4000), după rahianestezii incorect executate, pot apare leziuni spinale ireversibile.

4. Fără legătură cu cantitatea de anestezic local administrată pot apare reacţii alergice (mai mare frecvenţa la anestezice locale cu structură esterică).

5. Catecolaminele adăugate pot provoca tahicardie, extrasistole, fibrilaţie ventriculară.

Anestezicele locale pot fi clasificate astfel:

1. Anestezice locale cu structură de ester:

* Procaina (Novocain®)
* Tetracaina (Pontocain®)
* Cocaina

2. Anestezice locale cu structură amidică:

* Lidocaina (Xilina(+), Xylocaine®)
* Etidocaina (Duranest®)
* Bupivocaina (Marcaine®, Sensorcaine®)
* Mepivacaina (Carbocain®)
* Carticaina (Ultracaine®)

1. Anestezice locale cu structură de ester

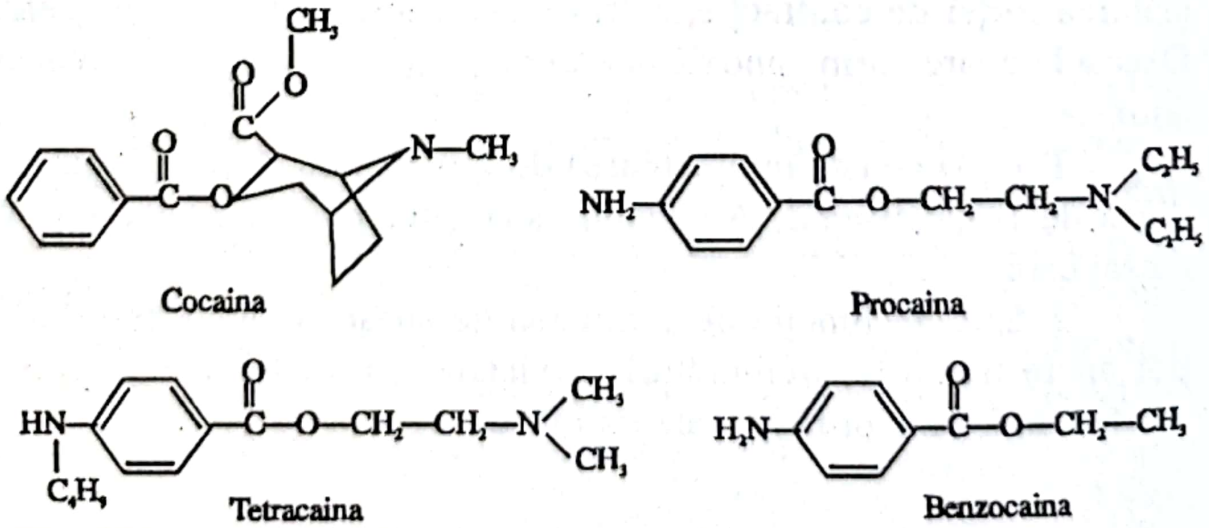


Fig. 132. Anestezice locale cu structură de ester

*** Procaina** (introdusă în terapie în 1905, Einhorn).

Se caracterizează prin:

- putere anestezică modestă;
- capacitate de penetraţie în ţesuturi, slabă;
- este rapid inactivată de esteraze, motiv pentru care este relativ toxică, are durata de acţiune scurtă şi este ineficientă ca anestezic de suprafaţă;
- utilizarea ei este în scădere.

*** Tetracaina**

Se caracterizează prin:

- este de 8-10 ori mai puternică şi cam tot de atâtea ori mai toxică decât Procaina;
- are acţiune de lungă durată, este un foarte bun anestezic de suprafaţă;
- este folosită în oftalmologie, sub formă de unguente sau soluţii 0,5%;
- datorită toxicităţii este recomandată numai pentru anestezia de suprafaţă, numai cu ados de vasoconstrictor şi numai în doze până la 20 mg.

Doza maximă este de 60 mg. Se foloseşte în concentraţie de 1-2%, iar durata de acţiune este de 30-60 minute.

*** Cocaina:**

Este primul anestezic local folosit (Karl Koller, 1884).

Este un alcaloid care inhibă recaptarea catecholaminelor de către neuronii ce le eliberează, motiv pentru care are efecte centrale de tip amfetaminic şi periferic de tip simpaticomimetic. Efectele excitante centrale şi cele euforizante determină un puternic potenţial addictiv, motiv pentru care nu mai este utilizată.

Are acţiune vasoconstrictivă şi midriatică, fiind folosită şi în oftalmologie. Poate creşte presiunea intraoculară şi are o toxicitate crescută pentru epiteliul corneean, provocând descuamarea lui.

În scop euforizant este prizată, resorbindu-se uşor prin mucoasa nazală.

Prezintă toxicitate crescută, provoacă vărsături, iar la doze mari convulsii, comă, moarte prin paralizie respiratorie.

Pentru anestezia de suprafaţă se folosesc soluţii 1-2%.

Scanned with OKEN Scanner

Doza maximă este de 0,75 mg/kgc (pentru adultul sănătos), iar durata anesteziei este de 30-45 minute.

2. Anestezice locale cu structură amidică

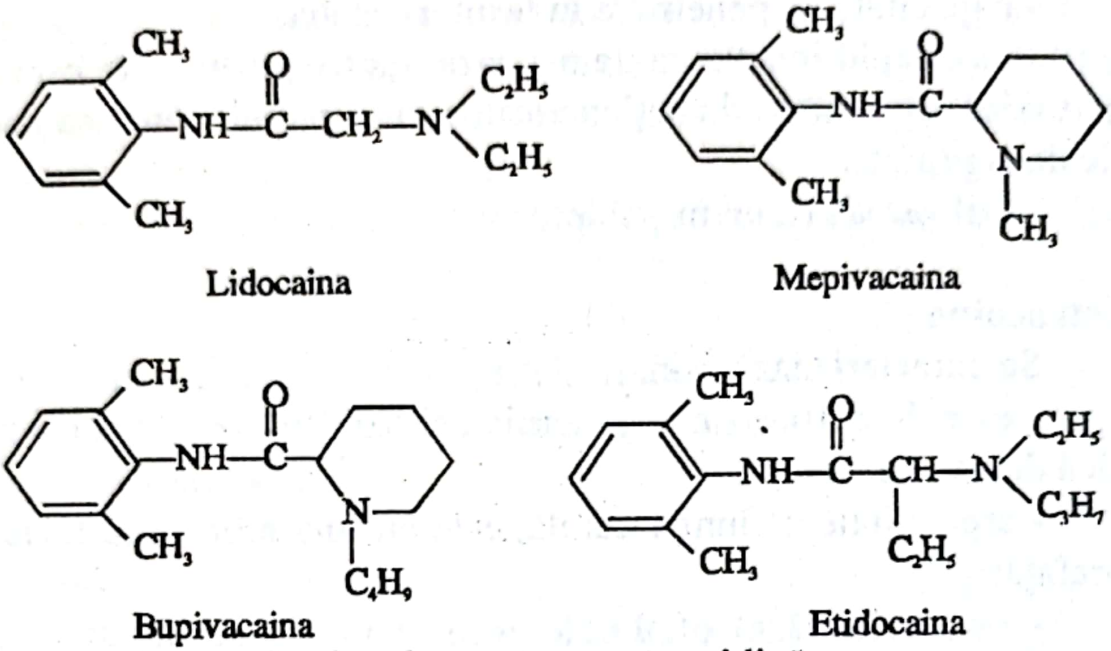


Fig. 133. Anestezice locale cu structură amidică

*** Lidocaina** (Xylocaine®, Xilina(+))

Acţiunea se instalează repede şi este de lungă durată. Este de 2 ori mai puternică, dar şi mai toxică decât Procaina. Este un bun anestezic de suprafaţă, fiind cel mai folosit dintre anestezicele locale.

Doza maximă este de 200 mg.

Se utilizează sub formă de soluţii în concentraţii de 2-4%, iar durata de acţiune este de 30-45 minute.

*** Mepivacaina** (Carbocaine®)

Are o durată de acţiune ceva mai lungă decât a Lidocainei. Prezintă acţiune vasodilatatoare scăzută putând fi folosită fără vasoconstrictoare. Nu are valoare anestezică de suprafaţă.

Dozele şi concentraţiile sunt similare Lidocainei. Este contraindicată în timpul travaliului. Timpul de înjumătăţire la nounăscut este aproximativ de 5 ori mai lung decât la adult. Este folosită în anestezia de infiltraţie şi în anestezia tronculară.

*** Etidocaina şi Bupivacaina**

Scanned with OKEN Scanner

Prezintă acţiune puternică şi de foarte lungă durată (Etidocaina de 2-3 ori, iar Bupivacaina de 4 ori mai puternică decât Lidocaina). Sunt utilizate în anestezia tronculară (chirurgie), iar cu scop terapeutic, pentru dureri insuportabile.

Etidocaina anesteziază mai rapid fibrele motoare, decât cele senzitive. Bupivacaina traversează numai în mică măsură placenta, fiind utilizată în obstetrică, pentru anestezia epidurală.

Doza maximă este de 3 mg/kgc.

Se utilizează sub formă de soluţii, în concentraţii de 0,25-0,75%, iar durata de acţiune este de 400-450 minute.

* **Carticaina** (Ultracain®)

Este un anestezic local, cu azot secundar. Acţiunea se instalează în 2 minute, durata de acţiune este de 1,5-3 ore. Pentru că pătrunde bine în os, este utilizată în stomatologie.

Alte modalităţi de producere a anesteziei locale

a) **Clorura de etil** (Kelen®)

Se foloseşte pentru stropirea în jet a pielii sau mucoaselor. Este o hidrocarbură halogenată, foarte volatilă. Poate răci suprafaţa pielii sau mucoaselor până la -20°C.

Se utilizează pentru anestezii superficiale şi de scurtă durată (de exemplu, pentru incizia unui abces).

O răcire îndelungată duce la necroza ţesuturilor.

b) **Zăpada carbonică**

c) **Împachetarea membrelor în gheaţă** generează anestezie după 1-2 ore.

MEDICAMENTE ANALGETICE, ANTIPIRETICE ŞI ANTIINFLAMATOARE

Istoric:

Spre sfârşitul secolului trecut, **Chinina** era folosită în mod curent ca analgetic şi era principalul medicament folosit împotriva

febrei, dar avea un preţ foarte ridicat. Tot în această perioadă, s-a redus consumul de **opiu** şi a derivaţilor săi, din cauza pericolului apariţiei dependenţei la acestea. În acest context, au fost stimulate cercetările pentru descoperirea de noi febrifuge şi analgetice de sinteză:

- Fenazona (1884);
- Fenacetina (1889);
- Aminofenazona (1904).

Pe o altă linie de cercetare, s-a izolat în 1827, Glicozidul activ din scoarţa de salcie, folosit ca remediu popular pentru febră şi dureri reumatismale. Aceasta a dus la introducerea Salicilatului de sodiu în terapia reumatismului (1875) şi a **Acidului Acetilsalicilic** ca analgetic şi antipiretic, în 1899. Aceste substanţe prezintă proprietăţi analgetice, şi antipiretice şi antiinflamatoare. Ele au fost numite iniţial analgetice-antipiretice pentru a le deosebi de analgeticele obţinute din opiu, numite analgetice narcotice.

Prin efect antipiretic se înţelege scăderea temperaturii crescute (datorită unei infecţii sau altor cauze) către sau la valoarea normală. Hipertermia provocată de creşterea temperaturii ambiante nu este influenţată. Antipireticele normalizează regimul de funcţionare al mecanismului diencefalic de homeostazie termică, deplasat către un nivel mai ridicat, sub acţiunea substanţelor pirogene. Ele se deosebesc de hipotermizante (aşa cum vom remarca în studiul medicaţiei activităţii psihice), care blochează mecanismul de termoreglare şi fac un organism homeoterm să reacţioneze la modificările de temperatură ca un poikiloterm.

Numele de analgetice nu reflectă exact proprietăţile acestor substanţe, termenul de analgetic referindu-se la proprietatea de a inhiba sau suprima selectiv orice durere. În realitate, substanţele în cauză sunt antalgice (adică au capacitatea de a suprima o durere existentă, dar nu previn durerea provocată de actul chirurgical sau de excitarea electrică a nervilor senzitivi, de exemplu).

Marea majoritate a analgeticelor-antipiretice au şi proprietăţi antiinflamatoare. Ele mai sunt numite şi antiinflamatoare nesteroi-

Scanned with OKEN Scanner

dice (AINS), pentru a le delimita de hormonii glicosteroizi şi derivaţii lor de sinteză, care prezintă, de asemenea, puternice efecte antiinflamatoare.

Analgeticele-antipiretice-antiinflamatoare (AAA) reprezintă o medicaţie simptomatică, grupând un număr de substanţe cu structuri foarte variate. Alături de vitamine, din punct de vedere cantitativ, reprezintă probabil medicamentele cele mai larg folosite în momentul de faţă.

Antiinflamatoarele pot fi grupate după mecanismul de acţiune predominant, (dar nu unic), astfel:

I. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ce inhibă ciclooxigenaza şi, prin aceasta, sinteza de PG, prostaciclină şi TX:

1. **Acid acetilsalicilic** (Aspirină®)
2. **Derivaţi** cu proprietăţi asemănătoare Acidului acetilsalicilic:

2.1. Derivaţi ai acidului propionic:
* Ibuprofen (Ibuprofen®, Brufen®, Motrin®, Rufen®, Advil®, Nuprin®);
* Naproxen (Naprosyn®);
* Fenoprofen (Nalfon®);
* Pirprofen (Rengasil®);

2.2. Derivaţi pirazolonici:
* Fenilbutazona (Fenilbutazonă®, Butazolidin®, Azolid®);
* Oxifenilbutazonă ;

2.3. Derivaţi cu structură indolică:
* Indometacin (Indometacin®, Indocin®);

2.4. Derivati antranilici:
* Diclofenac (Diclofenac(+), Voltaren®)

2.5. Agenţi fenamaţi:
* Meclofenamat (Meclomen®);
* Acid mefenamic (Ponstel®);

2.6. Derivaţi pirolalkanoici:
* Tolmetin (Tolectin®);

2.7. Oxicamii:
* Piroxicam (Feldene®);

2.8. Derivaţi difluorofenilici ai Acidului salicilic:
* Diflunisal (Zolopid®);

Scanned with OKEN Scanner

2.9. Derivaţi sulfoxidici:
* Sulindac (Clinoril®);

3. Derivaţi folosiţi pentru acţiunea analgetică-antipiretică (agenţi analgezici neopioizi):

3.1. Derivaţi pirazolonici:
* Aminofenazona (Pyramidon®);
* Noraminofenazonă (Novalgin®, Algocalmin(+))

3.2. Zomepirac (Zomax®);

3.3. Fenacetină şi metabolitul său activ Acetaminofenul (Acetaminophen®,Tempra®, Tylenol®, Paracetamol(+), Panadol®, Acephen®)

II. Antiinflamatoarele steroidice (induc sinteza de inhibitori ai fosfolipazelor, făcând să înceteze eliberarea din lipidele membranare a acizilor graşi necesari sintezei tuturor eicosanoizilor, atât a celor sintetizaţi pe calea ciclooxigenazei, cât şi a celor sintetizaţi pe calea lipooxigenazei (HPETE, HETE, LT):

1. Hormonii glandelor suprarenale.

III. Substanţe ce acţionează asupra lizozomilor:

1. **Medicamente antimalarice:**
* Clorochin;
* Hidroxiclorochin (Hydroxycloroquin®, Plaquenil®, Guensyl®)

2. **Compuşi organici cu aur:**
* Aurothiomalat de sodiu (Myochrysine®);
* Aurothioglucoză (Solganal®).

3. **Penicilamina** (Penicillamine®, Cuprimine®, Depen®);

IV. Substanţe care acţionează asupra sistemului imunitar:

1. **Imunosupresoare:**
* Methotrexate (Rheumatrex®);
* Azathioprin (Imuran®);
* Ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®);

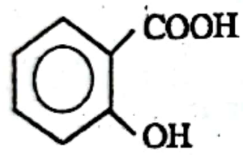
2. **Imunostimulatoare:**
* Levamisol (Decaris®);

Scanned with OKEN Scanner

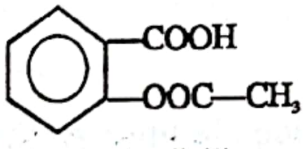
Delimitarea între aceste grupe nu este netă. Astfel, antiinflamatoarele steroidice şi AINS inhibă funcţii ale sistemului imunitar, cele steroidice şi unele AINS stabilizând lizozomii etc.

Substanţele pirogene stimulează în centrii termici sinteza de PG, cu creşterea consecutivă a temperaturii organismului. Cauze foarte variate, ca radiaţii, traumatisme, infecţii, agenţi chimici, procese autoimune etc., provoacă eliberarea de PG, care joacă rol important în iniţierea şi dezvoltarea reacţiei antiinflamatoare şi, totodată, creşte sensibilitatea terminaţiilor senzitive pentru durere. De aceea, inhibarea sintezei de PG explică în foarte mare măsură efectele AAA ale AINS şi glucocorticosteroizilor.

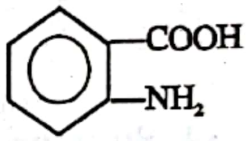
I. Antiinflamatoarele nesteroidice (AINS)



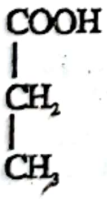
Acid salicilic



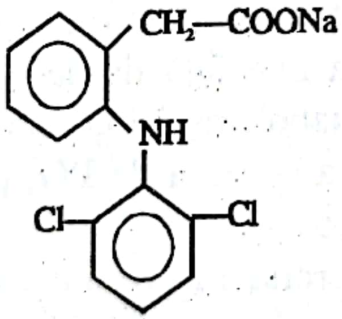
Acid acetil-salicilic (Aspirin®)



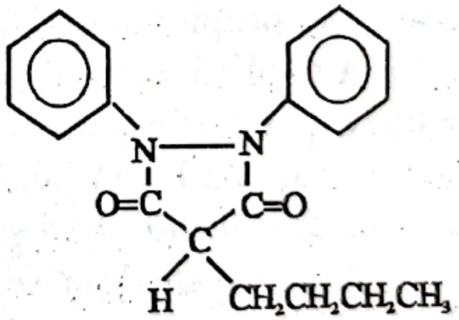
Acid antranilic



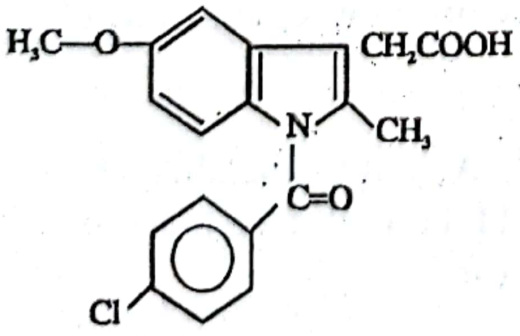
Acid propionic



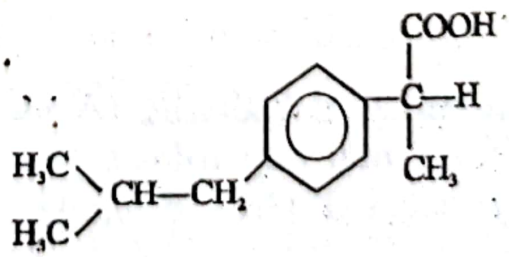
Diclofenac Na (Voltaren®)



Fenilbutazona (Butazolidin®)



Indometacin



Ibuprofen (Brufen®, Paduden(+))

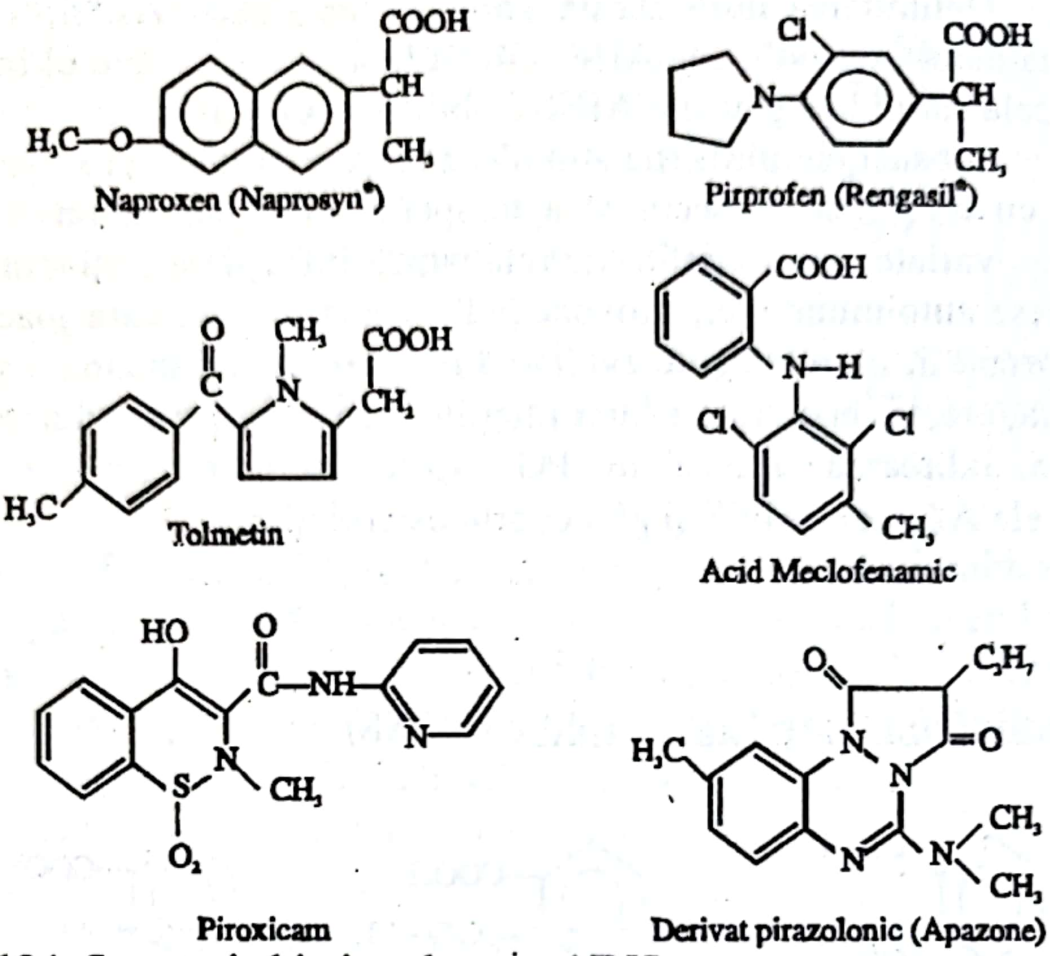


Fig. 134. Structuri chimice ale unor AINS

Majoritatea sunt acizi organici slabi, amfifili, în care acidul acetic sau propionic este legat de o structura aromatică hidrofobă. Aceasta explică acumularea la interfaţa lipide-apă a membranelor celulare şi interferarea cu metabolismul PG, care are loc la nivel membranar. Pe lângă inhibarea sintezei de PG, par să reducă producerea de radicali liberi şi peroxizi.

Efectul antalgic se exercită în special asupra ţesutului de origine mezenchimală: oase, articulaţii, muşchi striaţi, vase, dinţi. Dintre efectele adverse, lezarea mucoasei gastrice (gastrite, hemoragii digestive, ulcere perforate) adeseori limitează utilizarea lor.

1. <u>Acidul acetilsalicilic</u> (Aspirin®, Acidul acetilsalicilic(+)) este AINS cel mai larg folosit datorită IT bun şi al preţului mult mai scăzut decât al AINS recent descoperite.

Farmacodinamie:

Acidul acetilsalicilic inhibă ireversibil ciclooxigenaza, interferează activitatea kininelor, inhibă migraţia neutrofilelor şi macrofagelor în focarul inflamator, influenţează sinteza mucopolizaharidelor din substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv, ceea ce explică efectele antiinflamatoare.

Efectul antalgic este de intensitate moderată şi se datoreşte:

- în periferie, efectului antiinflamator,iar
- central, se bănuie o acţiune subcorticală.

Efectul antipiretic se datoreşte acţiunii asupra centrilor de termoreglare şi se realizează prin vasodilataţie (creşte disiparea căldurii) respectiv, prin transpiraţie.

a. La nivelul SNC:

- dozele mari, determină vomă, prin stimularea centrilor bulbari, stimulează centrii respiratori bulbari, provocând hiperpnee şi alcaloză respiratorie compensată;
- dozele toxice, inhibă centrii respiratori, determinând acidoză respiratorie şi metabolică.

b. Efectele gastro-intestinale:

- dacă ph-ul gastric este mai mic de 3,5, atunci cea mai mare parte a medicamentului rămâne neionizată, traversează uşor mucoasa gastrică şi provoacă lezarea mucoasei gastrice.
- creşterea ph-ului gastric cu antiacide tampon, oferă o protecţie parţială.

Comprimatele trebuie dezagregate în puţin lichid sau sfărâmate în dinţi la administrare (comprimatul întreg provoacă leziuni la nivelul mucoasei gastrice în punctul de contact).

În timpul tratamentului, cantitatea de sânge pierdută prin hemoragii oculte creşte de la nivelul, fiziologic de 1 ml/zi, la aproximativ 4 ml. Leziunile gastrice nu pot fi complet evitate, medicamentul ajungând în mucoasă şi pe cale circulatorie.

Acidul acetilsalicilic nu provoacă perforaţii gastrice, ci eroziuni superficiale, pierderile mari de sânge fiind rare.

c. Efectele hematologice.

Inhibă agregarea plachetară prin inhibarea sintezei de tromboxan A_2, cu prelungirea timpului de sângerare. Efectul încetează după 8 zile de la oprirea tratmentului. Acest efect nu implică riscuri în caz de intervenţie chirurgicală. La doze mari, este inhibată sin-

Scanned with OKEN Scanner

teza de factori hepatici ai coagulării, în special la bolnavi cu leziuni hepatice sau tratamente cu anticoagulante cumarinice.

d. Efecte metabolice: decuplează oxidarea fosforilantă cu inhibarea consecutivă a unor reacţii ATP-dependente.

Farmacocinetică

Se resoarbe repede prin mucoasa gastrică şi jejunală. Esterazele sanguine şi tisulare hidrolizează Acidul acetilsalicilic în acid acetic şi salicilat. Acesta este eliminat prin urină, ca atare sau după conjugare cu acid glucuronic sau glicină. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 15 minute pentru Acid acetilsalicilic, iar pentru salicilatul rezultat este de 3-6 ore la doze până la 2 g de Acid acetilsalicilic şi poate ajunge până la 30 ore la doze mai mari. Traversează uşor bariera placentară.

Indicaţii:

Este un AAA de elecţie (e valoros terapeutic şi are o frecvenţă scăzută a efectelor adverse). Este indicat ca:

- antipiretic;
- analgetic: cefalee, nevralgii, mialgii, dismenoree, arterite;
- antiinflamator: reumatismul acut (unde, în monoterapie, nu împiedică apariţia şi evoluţia complicaţiilor cardiace, a coreei sau encefalopatiei); reumatismul cronic (unde nu împiedică evoluţia leziunilor cartilajului articular); leziuni inflamatorii posttraumatice musculare sau articulare;
- antiagregant plachetar: se administrează preventiv în insuficienţa coronariană, rărind crizele anginoase;
- închiderea canalului arterial (ductus arteriosus) persistent la naştere.

Contraindicaţii:

- hemofilie;
- anergie;
- ulcer gastric sau duodenal;
- administrat mai mult timp la femeia însărcinată, creşte mortalitatea perinatală a fătului sau a nou-născutului.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse:

- La nivel gastric determină hemoragii oculte până la melenă. De aceea, se administrează în timpul meselor, asociat cu antiacide, alcalinizante sistemice (care prin alcalinizarea urinii, accelerează eliminarea medicamentului şi îi scade eficienţa).
- La doze mari determină zgomote în urechi, scăderea acuităţii auditive, ameţeli.
- La renali: poate scădea filtrarea glomerulară.
- Poate provoca forme uşoare de hepatită, în special la bolnavii cu colagenoze.
- Alergizări: sunt rare, dar severe.

Intoxicaţia

Fiind un remediu găsit aproape în orice casă, intoxicaţiile, mai ales la copii, sunt frecvente. La depăşirea dozei de 150-175 mg/kgc apare hiperventilaţie centrală, apoi acidoză metabolică, oboseală, febră, sete, deshidratare, vomă, delir, halucinaţii, coma, hipertrombinemie, colaps vascular, insuficienţă renală, encefalopatie, paralizia centrului respirator. Se fac spălături gastrice pentru evacuarea medicamentului aflat în stomac, împachetări reci, reechilibrare hidro-electrolitică, respiraţie artificială, perfuzie cu ser bicarbonatat, pentru a accelera eliminarea salicilatului.

Interacţiuni medicamentoase:

- Alcoolul + Acidul acetilsalicilic agravează sângerarea gastrică;
- Acetazolamida + Clorura de amoniu agravează intoxicaţia cu acid acetilsalicilic;
- Acidul acetilsalicilic inhibă efectul uricosuric al Probenecidului şi Sulfinpirazonei;
- scade efectele Spironolactonei;
- antagonizează efectele Heparinei;
- deplasează de pe proteinele sanguine antidiabeticele sulfamidice, alte AINS, Fenitoina, Probenecidul.

Prezentare, Mod de administrare, Doze:

Se prezintă sub formă de comprimate de 0,500 g. Poate fi asociat cu alte antalgice sau analgetice în aşa-numitele amestecuri antinevralgice.

Scanned with OKEN Scanner

Doze:

- ca antipiretic: 0,5 g x 1(6)/zi;
- ca analgetic: 0,5 g x 1(6)/zi sau mai mult;
- ca antiinflamator:

a. în reumatismul acut: la adulţi: 48g/zi, iar la copii 50-125 mg/kgc/zi;

b. în reumatismul cronic: 3,5-6 g/zi, la adulţi.

- ca antiagregant plachetar: 0,5 g x 1(2)/zi

În terapia reumatismului poate fi asociat cu hormonii glicosteroizi, imunosupresoare ş.a.m.d.

2. Derivaţi cu proprietăţi asemănătoare Acidului acetilsalicilic

2.1. Derivaţi ai acidului propionic

a. Ibuprofen (Brufen®, Paduden(+), Motrin®, Rufen®)

Este un derivat simplu al acidului fenilpropionic.

La doze mai mici are un efect analgetic, dar efectul antireumatic este slab. Este metabolizat în ficat, timpul de înjumătăţire este de 3 ore jumătate. Mai puţin de 10 % este excretat nemodificat.

Efecte adverse:

- efectele gastrice sunt mai rare;
- prurit, ameţeli, cefalee, anxietate, retenţie de apă;
- accidente grave: agranulocitoză, insuficienţă renală acută, nefrită interstiţială.

Contraindicaţii:

- nu se asociază cu Acidul acetilsalicilic;
- alergici (cu bronhospasm şi angioedeme la Aspirină);
- ulcere gastro-intestinale;
- polipi nazali.

Prezentare:

Se prezintă sub formă de drajeuri de 0,200 g.

În doze de 2400 mg/zi, este echivalent cu efectul antiinflamator a 4 g/zi de acid acetilsalicilic.

Scanned with OKEN Scanner

b. Naproxen (Naprosyn®, Anaprox®)

Este un acid naftilpropionic, care se leagă de proteinele plasmatice şi are un timp de înjumătăţire de 13 ore. Antiacidele îi întârzie absorbţia. Este excretat prin urină, ca un metabolit glucuronidat inactiv. Este competitiv cu Aspirina pentru proteinele plasmatice. Prelungeşte timpul de protrombină.

Efectele secundare şi interacţiunile medicamentoase sunt similare cu ale Ibuprofenului (nefrotoxicitate, icter, vomă, dispepsii, edeme periferice, rash, prurit, efecte pe SNC şi cardio-vasculare, tinitusuri).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub formă de comprimate de 0,250 g. Doza medie pentru artritele inflamatorii este de 375 mg x 2/zi.

c. Fenoprofen (Nalfon®) este un derivat al acidului propionic, cu un timp de înjumătăţire de 2 ore, ceea ce necesită utilizarea unui număr mai mare de doze parţiale pe zi.

Efectele secundare şi interacţiunile medicamentoase sunt similare cu ale Ibuprofenului.

Pentru artritele inflamatorii, dozele sunt de 600-800 mg x 4/zi.

În timp ce experimental glicocorticoizii şi majoritatea AINS agravează leziunile cartilagiului articular, iar clinic acest lucru se observă în special la tratamente cu glicocorticoizi, Fenilbutazonă, Indometacin, la Pirprofen nu s-au observat asemenea efecte negative.

Contraindicaţiile şi efectele adverse: sunt la fel cu ale Naproxenului.

Preparate. Mod de administrare. Doze.:

Se prezintă sub formă de capsule de 0,200 şi 0,400 g.

d. Pirprofenul (Rengasil®)

Are un efect antireumatismal puternic, 1200 mg/zi (3 x 0,400 g) având efect echivalent cu 150 mg Indometacin/zi (3 x 0,050 g), cu efecte adverse mai reduse. Se deosebeşte de celelalte AINS printr-o foarte puternică acţiune analgetică. La bolnavi cu tumori maligne doza de 400 mg administrate i.m. are un efect apropiat cu cel al unei doze de 60 mg Pentazocină i.m. După traumatisme, postoperator se administrează în doze de 200-400 mg oral, de 1-3 ori/zi.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Derivaţi pirazolonici

Fenilbutazona şi Oxifenilbutazona

Sunt derivaţii pirazolonici mai frecvent utilizaţi, cu puternică activitate antiinflamatoare. Datorită numeroaselor şi puternicelor efecte adverse, sunt indicaţi pentru tratamente de scurtă durată, în tiroidite, tromboflebite superficiale, crize acute de gută şi pentru aplicaţiile locale sub formă de unguente. Unguentul este indicat în traumatisme închise, degerături, flebite, periflebite, tromboză, ce complică varicele şi hemoroizii, înţepături de insecte ş.a.

Efectele adverse:

- inhibiţia măduvei hematoformatoare;
- anemie hemolitică, ulcere perforate;
- leziuni severe hepatice, renale, nervoase, reacţii alergice, dermatită exfoliativă.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Fenilbutazona(+) se prezintă sub formă de comprimate de 0,200 g, supozitoare de 0,250 g, unguent cu 4% substanţă activă.

2.3. Derivaţi cu structură indolică

Indometacinul

Este cel mai utilizat dintre AINS cu structură indolică. Clinic are acţiune antiinflamatoare de 10-40 ori mai puternică decât Acidul acetilsalicilic, este un puternic inhibitor al sintezei de PG. Frecvenţa efectelor adverse, care apar la aproximativ 40 % dintre cazurile tratate şi impun oprirea administrării la 20 % dintre cazuri, îl fac recomandabil în terapie cronică numai dacă alte terapii au eşuat.

Indicaţii:

- spondilita ankilopoietică;
- criza acută de gută, pericardită;
- pleurezie, sindrom Barter;
- persistenţa canalului arterial la nou-născut. .

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse sunt cele enumerate la Fenilbutazona, plus leziuni ale mucoasei bucale, ale mucoasei vaginale, crize de astm, alterări retiniene, pancreatită, constricţie coronariană, coşmaruri, halucinaţii, stări depresive.

Mod de prezentare. Doze.

Se prezintă sub formă de capsule de 0,025 g.

Uzual, se administrează 50-100 mg/zi; în cazuri severe; până la 200 mg/zi, dar la depăşirea dozei de 100 mg/zi majoritatea cazurilor prezintă efecte adverse importante.

2.4. Derivaţi antranilici

Diclofenac (Voltaren®)

Activitatea antiinflamatoare şi antalgică este foarte puternică. Este bine resorbit, prin oxidare şi conjugare, formează mai mulţi metaboliţi, 2/3 se elimină prin urină, 1/3 prin bilă, fecale. În 24 de ore se elimină 90 % din cantitatea administrată. Experimental şi clinic nu s-au observat efecte adverse asupra cartilajului articular. Este singura substanţă capabilă să amelioreze unele artroze experimentale.

Efectele adverse sunt mai reduse decât la Indometacin şi Acid acetilsalicilic, comparabile cu cele ale Ibuprofenului şi Naproxenului.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Voltaren®** se prezintă sub formă de drajeuri a câte 25 şi 50 mg, drajeuri cu resorbţie lentă, de 100 mg, soluţie injectabilă în fiole de 75 mg pentru injecţii i.m., supozitoare a câte 25, 50 şi 100 mg.

În poliartrita reumatoidă se începe terapia cu 150 mg/zi şi se reduce apoi la 100 mg/zi. Efectele sunt cel puţin egale cu cele produse de doze egale de Indometacin, de 500 mg/zi Naproxen, 5000 mg Acid acetilsalicilic, superioare dozelor de 1600 mg/zi Ibuprofen. Rezultate similare s-au observat în artroze. Ca analgetic, mai ales forma injectabilă, mai este folosit şi în dureri (şi inflamaţii) posttraumatice, postoperatorii, tromboflebite, colici renale etc.

Scanned with OKEN Scanner

2.5. Agenţi fenamaţi

a. Meclofenamat (Meclomen®) este un agent fenamat, care atinge concentraţia maximă plasmatică după 30-60 minute, cu un timp de înjumătăţire de 2 ore. Este excretat în urină, ca un metabolit rezultat prin glicurono-conjugare. Creşte efectele anticoagulantelor orale. Este contraindicat în sarcină. Eficienţa şi inocuitatea sa nu au fost stabilite cu certitudine pentru copiii tineri.

Dozele administrate în artritele inflamatorii sunt de 200-400 mg/zi, divizate în 4 prize egale.

b. Acidul mefenamic (Ponstel®) are proprietăţi analgezice, dar este mai puţin eficient decât Aspirina ca agent antiinflamator şi mult mai toxic decât aceasta. Nu se poate utiliza mai mult de 7 zile la adult şi este contraindicat la copii.

2.6. Derivaţi pirolalkanoici

Tolmetin (Tolectin®) are efecte similare cu ale Aspirinei în tratamentul artritelor reumatoide şi al osteoartritelor juvenile şi ale adultului. Timpul de înjumătăţire este de 60 minute.

Doza medie la adult este de 400 mg x 4/zi.

2.7. Oxicamii

Piroxicam-ul (Feldene®) este un "oxicam", un AINS cu o nouă structură chimică.

Are un timp de înjumătăţire de 45 ore, permiţând administrarea unei singure doze/zi. Este rapid absorbit prin mucoasa gastrică şi atinge 80 % din concentraţia sa maximă plasmatică într-o oră.

Este excretat ca un metabolit glicurono-conjugat şi, într-o proporţie foarte mică, nemodificat.

Apar simptome gastro-intestinale la 20 % dintre pacienţi. Alte reacţii adverse includ: ameţeli, tinitus-uri, cefalee şi rash. Medicamentul poate fi utilizat în tratamentul artritelor reumatoide, spondilitelor ankilopoietice şi osteoartritelor. Doza medie zilnică este de 20 mg.

Scanned with OKEN Scanner

2.8. Derivaţi difluorofenilici ai acidului salicilic

Diflunisal (Dolobid®)

Are un timp de înjumătăţire plasmatic de 8-12 ore; efectele se manifestă după câteva zile de tratament. Are efecte analgezice şi antiinflamatoare asemănătoare cu Aspirina, dar are o activitate antipiretică mai mică decât aceasta.

Indicaţii: algii, osteoartrite. Nu este utilizat încă în tratamentul artritelor reumatoide. Prezintă reacţii adverse similare cu ale celorlalte AINS.

2.9. Derivaţi sulfoxidici

Sulindac (Clinoril®) este un promedicament, strâns legat ca acţiune farmacodinamică de Indometacin. Acest medicament este eficient numai după conversia sa de către o enzimă hepatică la un sulfid, care este excretat în bilă şi de acolo reabsorbit la nivelul mucoasei intestinale. Ciclul entero-hepatic îi prelungeşte durata de acţiune la aproximativ 16 ore.

Indicaţiile şi reacţiile adverse sunt similare cu acelea ale altor AINS. Au fost remarcate: sindrom de necroliză epidermică Stevens-Johnson, trombocitopenie, agranulocitoză şi sindrom nefrotic.

Doza medie în tratamentul artritelor inflamatorii este de 200 mg x 2/zi.

Scanned with OKEN Scanner

3. Derivaţi folosiţi pentru acţiunea analgetică-antipiretică

3.1. Derivaţi pirazolonici

a. Aminofenazona (Pyramidon®)

Este un compus pirazolonic, cu acţiune AAA. Din cauză că administrat pe perioade mai lungi, poate provoca aplazii medulare, iar o mică parte poate fi transformată în intestin în produşi potenţial cancerigeni, s-a renunţat la utilizarea lui în multe ţări. Acolo unde continuă să fie folosit, nu mai este utilizat decât pentru tratamente de scurtă durată, ca antipiretic, analgetic sau în amestecuri antinevralgice. Fiind un AINS, este contraindicat în ulcerele gastro-duodenale.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Pyramidon®, Aminofenazonă(+)**, se prezintă sub formă de comprimate a câte 300 şi 100 mg.

Doza obişnuită este de 300 mg.

b. Noraminofenazonă (Novalgin®, Algocalmin(+))

Este un derivat solubil al Aminofenazonei, are o acţiune antalgică puternică. Având toate efectele adverse ale substanţei de plecare, are aceleaşi contraindicaţii. Este indicată numai în administrare de scurtă durată.

Efectele analgetice sunt cele ale majorităţii AINS, în plus este eficace în dismenoree, uneori în colici renale, colecistite. Este asociată cu antispastice (forme injectabile) sau cu alte analgetice şi antipiretice (preparate antinevralgice).

Preparate. Mod de prezentare. Doze.

* **Novalgin®, Algocalmin(+)**, se prezintă sub formă de comprimate de 500 mg, soluţie injectabilă în fiole de 2 ml conţinând 1 g, supozitoare de 300 mg şi de 1 g. In doză de 2,5 g, este asociat, în soluţii injectabile, cu Butilscopolamină (Scobutil compus(+)).

3.2. Zomepirac (Zomax®)

Este un AINS folosit numai pentru acţiunea antalgică puternică. Este indicat în dureri slabe sau de intensitate mijlocie, care nu

Scanned with OKEN Scanner

cedează la Acid acetilsalicilic sau Paracetamol. Se administrează oral, pe stomacul gol, în doze de 100 mg. Efectul durează 4-6 ore şi este mai puternic decât după 60 mg Codeină.

Efectele adverse şi contraindicaţiile sunt cele ale AINS. Nu se administrează la femei însărcinate sau care alăptează.

3.3. Fenacetina

Este un inhibitor slab al sintezei de PG, cu efect antiinflamator neînsemnat, dar cu bună activitate antipiretică şi analgetică. Administrată pe termen lung, provoacă insuficienţe renale ireversibile, de aceea utilizarea ei a fost oprită în unele ţări.

În cursul metabolizării Fenacetinei se formează Acetaminofenolul, metabolit cu aceleaşi acţiuni, dar mai puţin toxic.

Acetaminofen-ul (Paracetamol(+), Tempra®, Tylenol®)

Este un metabolit activ al Fenacetinei, cu efect analgezic. Este un slab inhibitor de PG şi posedă efecte antiinflamatorii nesemnificative.

Farmacocinetică: este administrat pe cale orală. Atinge maximum de concentraţie sanguină după 30-60 minute. Este foarte puţin legat de proteinele plasmatice şi parţial metabolizat de enzimele microsomale hepatice, fiind transformat în metaboliţi sulfo- şi glucurono-conjugaţi, inactivi din punct de vedere farmacologic. Mai puţin de 5 % este excretat nemodificat. Un metabolit minor al Acetaminofen-ului, dar foarte activ (N-acetil-p-benzoquinona), este foarte important în dozele mari de administrare, deoarece el prezintă toxicitate hepatică şi renală.

Timpul de înjumătăţire al Acetaminofen-ului este de 2-3 ore şi este relativ neinfluenţat de funcţia renală. Dozele toxice şi bolile hepatice cresc timpul de înjumătăţire de două sau mai multe ori.

Indicaţii:

- în durerile mici şi moderate: cefalei, mialgii, dureri post-partum;
- pentru analgezii medii, este preferat la pacienţii cu alergii la Aspirină sau, în general, cu alergie la salicilaţi;

Scanned with OKEN Scanner

- este preferat Aspirinei la pacienţii cu hemofilie, când nu e dorită afectarea agregării plachetare, la cei cu ulcer peptic şi la cei cu bronhospasm la Aspirină.

Nu antagonizează efectele agenţilor uricozurici, deci, poate fi folosit împreună cu Probenecidul în tratamentul gutei.

Utilizat concomitent cu Aspirina, poate creşte nivelele sanguine ale acesteia.

Efecte adverse:

- în doze terapeutice, poate determina uneori o creştere reversibilă a enzimelor hepatice, fără icter;
- în doze mai mari determină ameţeli, stare de excitaţie, dezorientare.

Ingestia a 15 g de Acetaminofen poate fi fatală, moartea fiind cauzată de o severă hepatotoxicitate cu necroză lobulară centrală, asociată uneori cu necroză renală tubulară.

Ca simptome ale lezării hepatice, se remarcă: greaţă, vărsături, diaree şi dureri abdominale.

Terapia intoxicaţiei cu Acetaminofen este mai puţin eficace decât în cazul intoxicaţiei cu Aspirină. Ea constă în aprovizionarea cu grupări sulfhidril, pentru a neutraliza metaboliţii toxici. În acest scop, poate fi utilizată Acetilcisteina (Mucomyst®).

Anemia hemolitică şi methemoglobinemia, întâlnite la Fenacetină, sunt rar întâlnite la Acetaminofen. Nefritele interstiţiale şi necrozele papilare, complicaţii serioase determinate de Fenacetină, nu se întâlnesc la administrarea de Acetaminofen, deşi aproximativ 80 % din Fenacetină este rapid metabolizată la Acetaminofen. Nu determină sângerări gastro-intestinale.

Se administrează cu precauţie la pacienţii cu boli hepatice.

În dureri acute şi febră se administrează 325-500 mg x 4/zi, la adult. Efectul se obţine în cursul unei zile de administrare.

II. Antiinflamatoare steroidice

Vor fi studiate la capitolul "Farmacologia hormonilor".

Scanned with OKEN Scanner

III. Substanţe care acţionează asupra lizozomilor

1. Medicamente antimalarice

Clorochinul şi Hidroxiclorochinul

Acestea stabilizează membrana lizozomală, inhibă sinteza ADN şi ARN, suprimă răspunsul celulelor T la mitogeni, scad chemotactismul leucocitelor, scad nivelul factorului reumatismal. Efectele apar după 1-3 luni de tratament. Pot fi asociate cu AINS.

Alte indicaţii sunt: lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren. Sunt contraindicate în reumatismul psoriazic.

2. Compuşi organici cu aur

Aurothiomalatul de sodiu (Myochrisine®) şi **Aurothioglucoza** (Solganal®)

Primul este condiţionat ca soluţie apoasă, iar al doilea este condiţionat ca suspensie uleioasă. Sunt compuşi organici hidrosolubili, care conţin 50% aur. Progresele făcute în cunoaşterea farmacocinetici au dus la reducerea efectelor adverse (care continuă să apară la 25-50% dintre pacienţii trataţi) şi creşterea utilizării acestei terapii, care poate fi continuată timp de ani. Între calităţile ei importante, se numără întârzierea evoluţiei leziunilor cartilajului şi ale osului.

Sunt inhibate enzimele lizozomale, acţionează asupra macrofagelor, inhibă eliberarea histaminei din mastocite, inhibă leucocitele polinucleare.

Indicaţii: agravarea erodării cartilajului articular în cursul altor terapii, sindromul Sjögren.

Contraindicaţii:

- sarcină;
- leziuni hepatice şi renale avansate.

Doze: doza uzuală este de 50 mg săptămânal, i.m., până la totalizarea a 1000 mg aur, apoi, dacă nu apar efecte adverse, se poate continua, prelungind intervalul dintre injectări.

Intoxicaţia cu aur se tratează cu Dimercaptopropanol.

Scanned with OKEN Scanner

3. Penicillamina

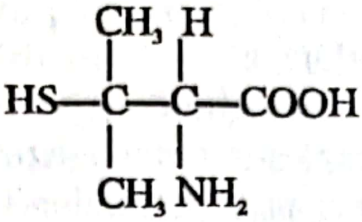


Fig. 135. Penicillamina

Mecanismul de acţiune este necunoscut. Ca şi la terapia cu aur, efectele apar după 3-4 luni de tratament. Intârzie evoluţia leziunilor osoase şi ale cartilajului articular. Efectele adverse sunt frecvente şi impun încetarea terapiei în 40% din cazuri. Este contraindicată la gravide. Cazurile care suportă terapia sunt ameliorate şi se pot produce remisiuni complete.

Terapia se începe cu 125-250 mg/zi; dacă nu se obţin rezultate, se creşte progresiv, până la 750 mg/zi. Nu se asociază cu preparate de aur, pentru că accelerează eliminarea aurului.

IV. Substanţe cu acţiune asupra sistemului imunitar

1. Imunosupresoare

Agenţii imunosupresivi au fost utilizaţi timp de mai multe decenii în terapia bolilor reumatismale. Utilizarea lor este limitată doar pentru bolile la care terapia convenţională nu a putut opri evoluţia leziunilor articulare. Din cauza potenţialului lor toxic, ele trebuie utilizate numai de către medicii de specialitate. Imunosupresoarele sunt folosite în terapia nefritei lupice, în artrita reumatoidă progresivă seropozitivă şi, uneori, în alte boli reumatismale. De asemenea, ele sunt eficiente în sindroamele vasculitice, cum sunt granulomatoza Wegener şi panarteritele. Din cauza severităţii efectelor adverse, în special efectele oncogenice, hepatotoxicitatea şi depresia medulară, medicamentele imunosupresoare trebuie indicate numai după ce s-a încercat o terapie cu agenţi clasici.

1.1. Methotrexate (Rheumatrex®), un inhibitor al dihidrofolat-reductazei, cu o activitate crescută imunosupresoare, este folosit pe

scară largă la adulţi cu artrite reumatoide severe, care nu răspund la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Dintre efectele adverse citäm hepatotoxicitatea progresivă dependentă de doză, manifestată prin fibroză şi ciroză la aproximativ 40% dintre pacienţii care au primit o terapie de lungă durată cu Methotrexate.

În artritele reumatoide se recomandă o doză de 7,5 mg/săptămână.

Methotrexate se prezintă sub formă de tablete de 2,5 mg, pentru administrare pe cale orală.

1.2. Azathioprin (Imuran®) este un derivat imidazolic de mercaptopurină. Acest agent reprezintă proptotipul agentului farmacologic cu acţiune citotoxică din grupa medicamentelor imunosupresive. Este bine absorbit la nivelul tractului intestinal; este metabolizat iniţial la mercaptopurină, iar xantin-oxidaza scindează cea mai mare parte a formei active la acid 6-thiouric care se elimină prin urină. De asemenea, după administrarea de Azathioprin, mici cantităţi de medicament nemodificat şi de mercaptopurină sunt excretate la nivel renal, aceasta conducând la creşterea riscului toxic în cazul pacienţilor nefrectomizaţi şi la cei cu anurie. Deoarece cea mai mare parte a inactivării medicamentului este dependentă de xantin-oxidază, la pacienţii care primesc şi Allopurinol este necesară reducerea dozei la 1/4 sau 1/3 din doza uzuală, pentru a preveni creşterea gradului de toxicitate. Imunosupresia cu Azathioprin sau Mercaptopurină are ca mecanism de realizare interferarea cu metabolismul acidului nucleic în etapa de proliferare celulară ce urmează după stimularea antigenică. Acest agent farmacologic blochează imunitatea celulară, ca şi răspunsul primar şi secundar în anticorpi.

Indicaţii:

Azathioprin este la fel de activ ca şi compuşii cu aur sau Penicillamina şi poate fi utilizat la fel de bine ca aceste medicamente, la pacienţii care au primit în exces steroizi.

Efecte adverse:

- depresie medulară, obişnuit manifestată prin leucopenie, dar şi anemie, trombocitopenie şi tulburări de coagulare;

Scanned with OKEN Scanner

- rash cutanat, febră medicamentoasă, greţuri şi vărsături, şi, câte odată, diaree şi alte simptome gastro-intestinale (apar la doze mari);

- ocazional, pot apare disfuncţii hepatice manifestate prin nivele serice foarte ridicate ale fosfatazei alcaline.

Este condiţionat sub formă de tablete de 50 mg, pentru administrare orală şi sub formă de soluţie injectabilă, în fiole de 20 ml conţinând 100 mg/ml, pentru administrare parenterală.

1.3. Ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®) este un agent achilant, care pare să fie medicamentul cu cel mai mare potenţial imunosupresiv sintetizat până acum. Ciclofosfamida inhibă proliferarea celulelor limfoide şi, de asemenea, se pare că alchilează celulele aflate în faza de repaus a ciclului celular.

S-a observat că dozele foarte mari pot induce o toleranţă aparentă specifică la un antigen nou, dacă medicamentul este administrat simultan sau la scurt timp după antigen. În doze mici, s-a dovedit foarte eficient în bolile autoimune (inclusiv lupusul eritematos sistemic), la pacienţii cu anticorpi antifactor XIII şi sindroamele hemoragice, la cei cu anemie hemolitică autoimună, aplazie eritrocitară pură anticorp-indusă şi la pacienţi cu granulomatoză Wegener. Cu toate acestea, tratamentul cu doze mari de ciclofosfamidă implică un risc considerabil de apariţie a pancitopeniei şi a cistitei hemoragice.

Ciclofosfamida întârzie evoluţia leziunilor cartilajului articular şi a osului, în afecţiunile reumatismale.

Este condiţionată sub formă de tablete de 25 şi 50 mg, pentru administrare orală şi sub formă de pulbere pentru prepararea soluţiilor injectabile în flacoane de 100, 200, 500 mg şi 1, 2 g.

2. Imunostimulatoare

2.1. Levamisol (Decaris®) este un derivat sintetic imidazothiazolic şi izomer L al DL-tetramisolului.Folosit iniţial ca antihelmintic, el are şi proprietăţi imunostimulatoare care îl recomandă în tratamentul afecţiunilor reumatismale la care în mod paradoxal, o creştere a activităţii sistemului imun s-ar părea că este benefică. Levamisolul ameliorează răspunsul celular imun afectat în artritele induse expe-

Scanned with OKEN Scanner

rimental la şobolani. Medicamentul stimulează chemotaxia şi fagocitoza macrofagelor şi polimorfonuclearelor neutrofile şi ameliorează activitatea limfocitelor T, mai ales în situaţiile în care este afectată hipersensibilitatea de tip întârziat.

Farmacocinetică

Levamisolul se administrează pe cale orală şi este rapid absorbit, atingând nivelele maxime sanguine la 2 ore de la administrare. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 4 ore; medicamentul este metabolizat în ficat şi este eliminat în cea mai mare parte pe cale renală şi în mai mică măsură prin materii fecale.

Efecte adverse

Acestea se manifestă la peste 20% dintre pacienţi. Rash-ul este efectul advers cel mai frecvent întâlnit, dar pot apare şi reacţii mai severe, cum sunt leucopenia, agranulocitoza şi trombocitopenia. Pot apare, de asemenea, ulcere ale cavităţii bucale, greţuri şi vărsături, precum şi glomerulonefrite cu complexe imune, reversibile.

Indicaţii

Levamisolul este eficient în artritele reumatoide. El scade procesul inflamator, determinând simultan scăderea vitezei de sedimentare a hematiilor şi titrul factorului reumatoid.

Doze: doza uzuală este de 40-50 mg/zi, administrată pe cale orală în prima săptămână, crescând la 80-100 mg/zi în a doua săptămână şi la 120-150 mg/zi, ulterior. Administrând câte 150 mg/zi, 3 zile consecutiv/săptămână, se obţine un efect similar cu cel realizat prin aplicarea schemei de tratament cu administrare zilnică. Ca şi în cazul compuşilor cu aur şi al Penicillaminei, există o perioadă de latenţă de 3-4 luni, înainte de apariţia efectului terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICATIA GUTEI

Guta este o boală cu caracter familial, caracterizată prin creşterea nivelului plasmatic de acid uric, produsul final al metabolizării purinelor. Acidul uric se elimină prin glomerul, este retroresorbit în porţiunea iniţială a tubului contort proximal şi reeliminat în porţiunea lui distală. Produsul şi eliminarea zilnică este normal de 0,5 g.

Cauzele creştereii uricemiei pot fi:

1. producţia crescută - anomalie metabolică genetic determinată;
2. distrugerii celulare extinse;
   - cancer;
   - terapie citotoxică;
   - iradiere;
   - şoc operator, etc.
3. aportul crescut de hrană;
4. eliminării scăzute - anomalie genetic determinată a nefronului - competiţie pentru mecanismul de eliminare cu acizii organici proveniţi din medicaţie sau alimente

Terapia se bazează pe scăderea aportuluialimentar,inhibarea formării de acid uric (uricostatice) şi creşterea eliminării (uricozurice).

Scopurile urmărite sunt:

a. prevenirea şi tratarea manifestărilor articulare acute (depunere de urat monosodic în ţesutul articular);

b. prevenirea artritei şi a depunerii de urat în ţesutul renal cu IR consecutivă.

Terapia crizei acute

1. Colchicină (Colcemid®, Colchicină®)

Este un alcaloid izolat din *Colchicum autumnale*, cu următoarea structură chimică:

Scanned with OKEN Scanner

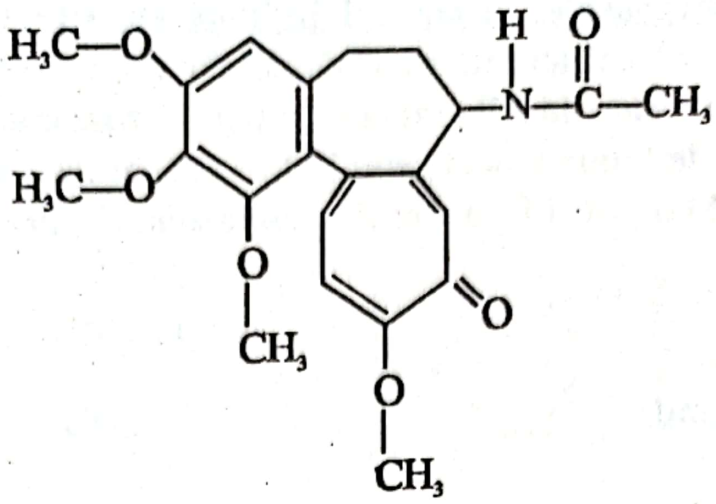


Fig. 136. Colchicina

Inhibă fagocitarea cristalelor de urat şi migrarea leucocitelor. Inhibă formarea leucotrinei B_4.

Cristalele de urat fagocitate, în contact cu lizozomii, le alterază membrana care se rupe şi eliberează enzimele lizozomale. Fagocitul este omorât, cristalele şi enzimele se eliberează în mediul articular. Procesul se repetă, se autoamplifică şi provoacă criza acută.

Farmacocinetică

Colchicina este absorbită mai uşor, după administrarea orală şi atinge nivel maxim plasmatic după 2 ore. Metaboliţii medicamentelor sunt excretaţi în tractul intestinal şi urină.

Tratamentul se începe cu 1 mg şi se continuă cu doze de 0,5 mg (max. 8-10 mg în 2 zile). Terapia este eficace în 95% din cazuri.

Efectele adverse sunt în special:

a. digestive, mergând până la gastro-enterite hemoragice,

b. efecte nervoase, cu paralizie ascendentă şi oprirea respiraţiei.

Intoxicaţia acută după doze mari e carecterizată prin: dureri ("arsuri") ale gâtului, şoc, hematurie, oligurie, deprimare SNC.

Prezentare: comprimate de 0,001 g.

Scanned with OKEN Scanner

2. Antiinflamatoarele, în special Indometacinul au, tendinţa, în prezent, de a înlocui terapia cu Colchicină. Ele inhibă leziunile inflamatorii provocate de eliberarea enzimelor lizozomale.
Doza iniţială de Indometacin este de 150 mg, urmată de doze de 25 mg la 6 ore. Mai pot fi folosite: Fenilbutazona şi glicocorticosteroizii.

Terapia de fond

1. Medicaţia uricostatică

Allopurinol-ul (Zyloric®, Alopurinol(+)) inhibitor de xantinooxidază, scade oxidarea xantinei şi hipoxantinei în acidul uric.

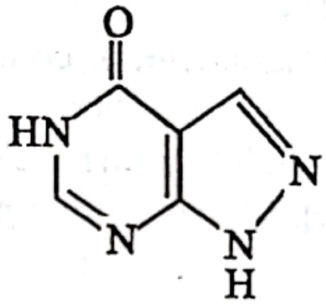


Fig. 137. Allopurinol

Produşii neoxidaţi, sunt mai solubili şi se elimină mai uşor decât acidul uric. Este indicat în cazurile severe ale bolii; terapia durează ani sau toată viaţa.

Efecte adverse:

- manifestări digestive;
- necroze vasculare;
- inhibiţia hematopoiezei;
- leziuni hepatice şi renale.

La iniţierea terapiei pot apare crize acute de gută, care se previn prin asocierea, în această fază, a Colchicinei sau uricozuricelor.

Terapia se începe cu doze progresive, doza zilnică uzuală fiind de 300 mg.

Prezentare: comprimate de 0.100 g.

Scanned with OKEN Scanner

2. Medicaţia uricozurică

Probenecidul (Benemid®, Probenecid®) are un timp de înjumătăţire de 6-12 ore.

Doze utilizate: 0,250 - 0,500 g x 2/zi. În general, este bine tolerat.

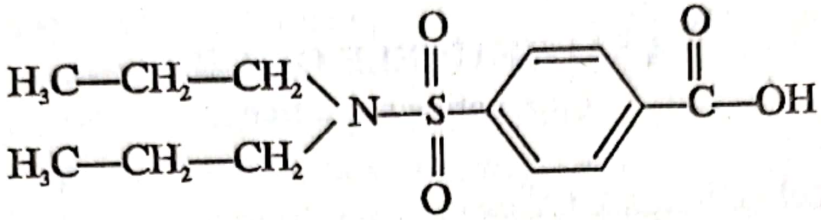


Fig. 138. Probenecid

Efecte adverse:

- iritaţia mucoasei gastro-intestinale;
- alergii cutanate;
- foarte rar, nefroze.

Prezentare: comprimate de 0,500 g.

Sulfinpyrazona (Anturan®) are o structură apropiată de a Fenilbutazonei, nu are proprietăţi antiinflamatorii.

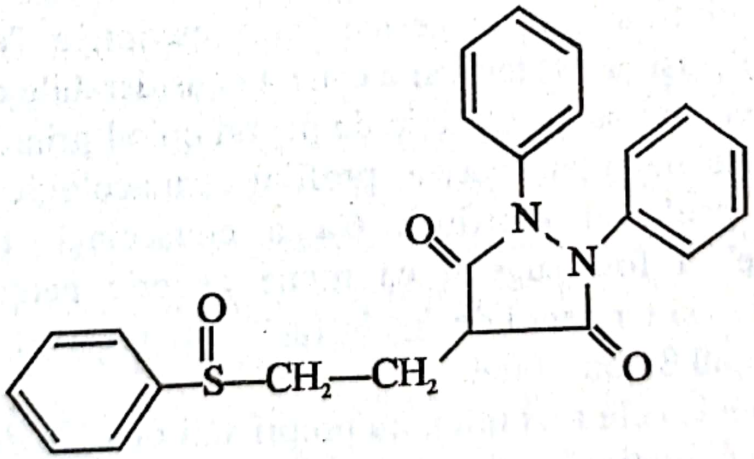


Fig. 139. Sulfinpyrazona

Are efecte adverse digestive şi e contraindicat la ulceroşi.

Doza zilnică este de 400-800 mg, împărţită în 4 prize, din cauza eliminării rapide a medicamentului.

Este folosit şi pentru puternica sa acţiune de inhibare a agregării plachetare.

Prezentare: comprimate de 0,100-0,200 g.

Scanned with OKEN Scanner

ANALGETICELE OPIOIDE
(analgetice narcotice)

Sistemul enkefalin - endorfină

Morfina şi derivaţii săi se combină selectiv cu situs-uri de recunoaştere la nivelul organismului, pentru a produce efecte farmacologice. Locus-urile cerebrale implicate în transmisia durerii si în alterarea reactivităţii la stimulii nociceptivi par să fie primare, dar nu au rol numai în acţiunea opioizilor.

În general, situs-urile care au o mare afinitate pentru liganzii opioizi exogeni, cum ar fi de exemplu morfina, conţin de asemenea în concentraţii înalte peptide endogene cu proprietăţi opioide. Aceste peptide endogene prezintă proprietăţi distincte din punct de vedere biochimic si al căilor neuronale de transmitere a influxului nervos. Numele generic sub care sunt cunoscute aceste substanţe este de "endorfine", un amestec între cuvintele "endogen" şi "morfină". Totuşi, acest termen a cauzat considerabile confuzii, din cauza asocierii lui cu un prototip de peptid opiod principal: ß-ndorfina. La toate peptidele native, profilul farmacologic pare să fie similar cu acela al morfinei. Ca o consecinţă, termenul de "opiopeptine" a fost sugerat ca nume generic pentru peptidele opioide native şi termenul de "endorfină" este rezervat strict pentru peptide de tipul ß-endorfinei.

Peptidele cele mai mici, cu proprietăţi opioide directe sunt 2 pentapeptide: metionin-enkephalina (met-enkefalina) şi leucin-enkefalina (leu-enkefalina). Cu excepţia metioninei sau a leucinei grupului terminal, secvenţa aminoacizilor din ambele enkefaline este identică (tirozina-glicina-glicina-fenilalanina). Unul dintre aceste peptide sau ambele sunt conţinute în 3 precursori proteici principali, având un număr similar de aminoacizi (între 257 si 265), cu secvenţe peptidice repetitive diferite:

Scanned with OKEN Scanner

Pro-enkefalina A conţine 6 copii ale met-enkefalinei şi o copie a leu-enkefalinei şi constituie parte integrantă dintr-un număr mare de peptide cu puternice activităţi opioide, răspândite în organism atât central, cât şi în periferie. Ariile de răspândire ale pro-enkefalinei A sunt reprezentate de hipotalamus, creier posterior, măduva spinării, simpaticul pre- şi postganglionar, plexurile intestinale, medulosuprarenală.

Pro-dinorfina (sau pro-enkefalina B) intră în alcătuirea unui numar de peptide active, care conţin leu-enkefalina ca fragment.

Cea mai puternică pare să fie o 17-aminoacid-peptidă: dinorfina; altele sunt reprezentate de: neoendorfină, dinorfina B (rinorfina) şi unele fragmente (resturi) mici ale dinorfinei.

Al treilea precursor proteic, **proopiomelanocortina (POMC)**, conţine met-enkefalină, dar acesta nu este unul din produşii finali. Cel mai important fragment cu proprietăţi generale opioide este ß-endorfina, un peptid cu 31 aminoacizi si grupare carboxilică terminală. O reducere a lungimii lanţului ß-endorfinei determină o mare scădere a activităţii opioide. şi alte peptide importante sunt continute în POMC, dar sunt lipsite de proprietăţi opioide, acestea sunt: MSH si ACTH. POMC este răspândită în: hipotalamus, mezencefal, hipofiza anterioară, stomac.

Astfel, în organism este prezent un sistem natural, care poate elibera în mod selectiv diferite opiopeptine ca răspuns la durere şi la alţi stimuli. Morfina şi alte analgezice opioide mimează acţiunea acestor liganzi endogeni prin legare cu receptori ai acestora; în urma acestei interacţiuni se produc efectele farmacologice.

Sunt cunoscuţi 4 receptori pentru opioizi: mu (μ), delta (δ), kappa (k) şi sigma (σ). Fiecare opioid poate acţiona pe unul sau mai mulţi receptori simultan, cu intensitate egală sau diferită. POMC are o acţiune de lungă durată. Acţionează pe receptorii μ şi δ. Pro-enkefalina A are o acţiune de scurtă durată. Acţionează preferenţial pe receptorii δ mai puţin pe receptorii μ şi foarte puţin pe receptorii kappa. Pro-dimorfina acţionează în special pe receptorii kappa.

Opiozii endogeni) (O.E.) au roluri de mediatori chimici, neurohormoni şi hormoni. Foarte mulţi neuroni care eliberează OE, formează conexiuni axo-axonale cu neuronii ce funcţionează cu alţi mediatori (Acetilcholina, noradrenalina, dopamina şi inhibă elibera-

Scanned with OKEN Scanner

rea mediatorului respectiv). În alte cazuri, neuronii OE, au rol excitator. Rolurile OE sunt variate, pentru că în sistemul nervos funcţia depinde în primul rând de codul şi conexiunile neuronale şi nu de mediatorul folosit de neuron. La om, OE participă la reglarea funcţiilor vegetative în SNC şi SNV, la reglarea tonusului afectiv, a unor impulsuri şi alături de alte tipuri de mediatori, au un rol important în transmiterea şi interpretarea senzaţiei de durere. Intervin în mecanismul şocului, există indicii că au rol în memorizare, ß-endorfina (eliberată din anterohipofiză, în stress, pare să acţioneze asupra sistemului imunitar.

La om, stimularea cu opioizi exogeni a receptorilor produce analgezie, euforie, addicţie, inhibare a centrului respirator.

Stimularea receptorului kappa produce analgezie, sedare, dependenta fizică, fără dependenţă psihică, inhibă numai puţin respiraţia.

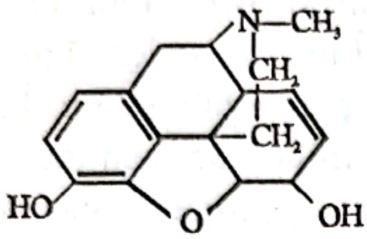
Stimularea receptorului σ determină disforie cu percepţii vizuale şi auditive alterate, halucinaţii, delir, midriaza, stimulare a respiraţiei.

Fără a fi cunoscute aceste baze fiziologice, în mod empiric, s-au folosit, începând din antichitate, substanţe capabile să acţioneze asupra OE. Prin creşterea capsulelor imature ale unei varietăţi a macului (*Papaver somniferum*), se obţine o sevă care coagulează şi formează pe suprafaţa capsulei o masă brună, gumoasă. Acest material, recoltat şi uscat, poartă numele de opiu. El conţine peste 20 de alcaloizi, unii cu structură fenantrenică care cuplează stereospecific cu receptorii OE, ca Morfina (aproximativ 10%), Codeina (0,5 %), Thebaina (0,2 %) şi alţii cu structura izochinolinică, cum ar fi Papaverina (1 %) care acţionează ca inhibitor al musculaturii netede, Noscapina (0,6 %).

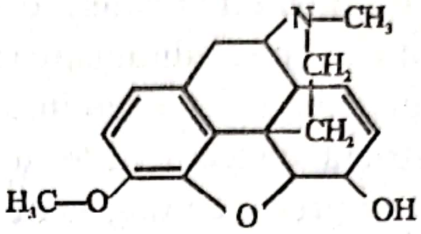
În terapia modernă se foloseşte numai în mică măsură opiul. Se utilizează alcaloizii purificaţi din opiu şi derivaţii lor de semisinteză şi într-o măsură tot mai mare substanţe de sinteză, care au faţă de receptorii pentru opioizi, acţiune agonistă, antagonistă sau de agonist parţial. Ansamblul substanţelor ce acţionează pe receptorii OE poartă numele de opioizi. Morfina si substanţele exogene cu acţiune asemănătoare ei, se mai numesc şi opiacee.

Scanned with OKEN Scanner

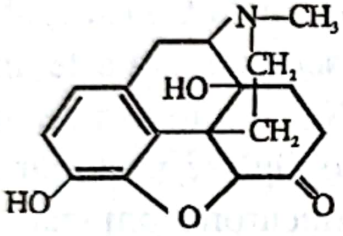
Principala utilizare a opioizilor exogeni este suprimarea sau reducerea durerii. Unii dintre ei şi o serie de derivaţi sintetici sunt folosiţi ca antitusive. La doze ce depăşesc sensibil pe cele terapeutice, opiaceele pot provoca un somn narcotic, motiv pentru care se mai numesc şi analgetice narcotice.



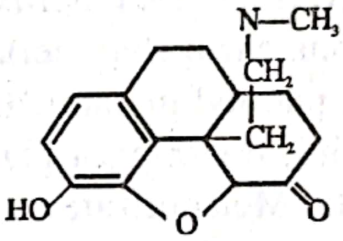
Morfina



Codeina

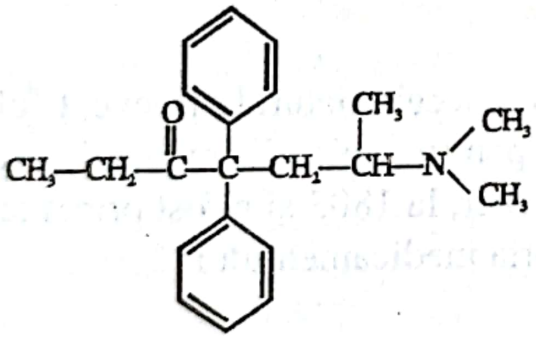


Oximorfonul

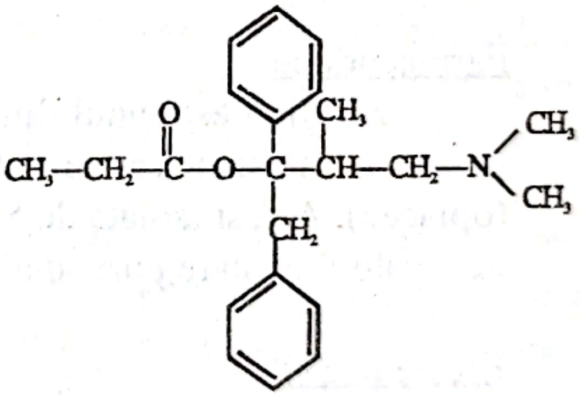


Hidromorfonul

a) *Opioizi analgezici cu structură fenantrenică*

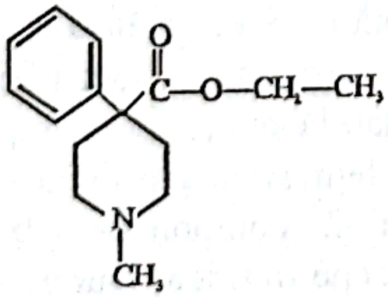


Methadonul

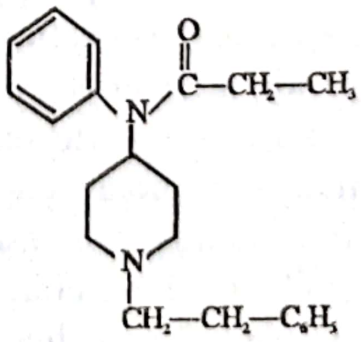


Propoxyphene

b) *Opioizi analgezici cu structură fenilheptilaminică*



Meperidina



Fentanyl

c) *Opioizi analgezici cu structură fenilpiperidinică*

Fig. 140. Opioizi analgezici

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetica

Majoritatea opiaceelor se resorb bine la locul de injectare (subcutanat sau intramuscular) ca şi după administrare orală. Unele dintre ele ca Morfina, Hidromorphonul, Oximorphonul şi, într-o bună măsură, Pethidina suferă o inactivare considerabilă la primul pasaj hepatic şi nu se administrează oral. În sânge se leagă de proteinele plasmatice, trec repede în organele parenchimatoase. În musculatura striată concentraţiile sunt mai mici, dar cantitativ, este sistemul care preia cea mai mare cantitate. În creier, concentraţiile sunt mai mici decât în alte organe. Bariera hemato-encefalică este mai uşor traversată, dacă hidroxidul aromatic de la C_3 este substituit (de exemplu, cazul Heroinei). La noul născut, bariera este imatură şi opiaceele pătrund în cantităţi mari în SNC. Administrate în timpul travaliului, traversează placenta, iar copilul se naşte cu respiraţia inhibată. Metabolizarea se face prin glucuronoconjugare, esterii sunt hidrolizaţi de esterazele tisulare, rezultă, în general, metaboliţi cu caracter polar, care se elimină prin rinichi.

Farmacodinamie

Morfina este unul dintre opiaceele naturale frecvent folosite şi va fi utilizat ca prototip pentru opioizii exogeni agonişti (opiacee). A fost izolată de Serturner, la 1803 şi a fost prima izolare de alcaloid în stare pură, din istoria medicamentului.

Efecte în SNC

1. **Morfina** este un agonist al receptorilor . Ea reduce intensitatea cu care este percepută durerea şi reacţia bolnavului la durere. Durerea este o senzaţie foarte complexă care integrează 3 componente: stimularea nociceptivă aferentă, interpretarea senzaţiei rezultate, în funcţie şi de experienţă prealabilă etc., şi o componentă afectivă, care poate cuprinde teama, depresiunea psihică ş.a.m.d. Morfina acţionează asupra ultimelor 2 componente, bolnavul încetând să sufere, chiar dacă mai percepe durerea. Durerea continuă, transmisă pe calea sistemului spinoreticular, este mai puternic inhibată de morfina, decât durerea acută intermitentă, transmisă pe cale spinotalamică.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul analgetic se explică prin marele număr de receptori pentru opioizi ce se găsesc în cornul posterior al măduvei spinării, nucleul mare al rafeului, locus coeruleus, substanţa cenuşie periapeductală şi un număr de nuclei talamici şi hipotalamici.

Morfina produce euforie, o senzaţie de bună stare fizică şi psihică, subiectul fiind în acelaşi timp mulţumit de ceea ce îl înconjoară. Unii bolnavi pot reacţiona la primele doze de Morfina cu disforie (stare psihica neplăcută, nelinişte fizică şi psihică, anxietate etc.).în general, la bolnavii cu dureri puternice, injecţia cu Morfină este urmată de euforie. Modificarea reacţiei psihice la durere si euforia pot fi explicate prin marele număr de receptori aflat în sistemul limbic, poate şi prin interferarea unor căi dintre diencefal şi cortexul frontal, efectele Morfinei asemănându-se într-o măsură cu cele ale lobotomiei prefrontale.

Administrarea opiaceelor produce sedare, somnolenţă, uneori o reducere a capacităţii de a raţiona, cu senzaţie de înceţoşare a minţii, dar fără amnezie. Somnul se produce mai frecvent la bătrâni decât la tineri. Sedarea este mai puternică după derivaţi fenantrenici decât după opiacee de sinteză, ca Pethidina sau Fentanylul.

Mioza apare după toate opiaceele, la acest efect nu se produce obişnuinţă şi este un semn valoros pentru diagnosticul intoxicaţiei cu Morfină.

Rigiditatea trunchiului se datoreşte creşterii tonusului muşchilor mari ai trunchiului. Efectul pare realizat printr-o acţiune la nivel spinal a unelor opiacee şi poate contribui la reducerea ventilaţiei pulmonare.

Efectul antitusiv, inhibarea respiratiei si voma sunt legate de bogata reprezentare a receptorilor pentru opiacee în nucleii vegetativi din trunchiul cerebral.

2. <u>Codeina</u> este folosită pentru efectul antitusiv puternic. Are o acţiune analgetică şi potenţial addictiv mai reduse decât ale morfinei. Suprimarea tusei nu trebuie făcută decât dacă depăşeşte necesităţile de eliminare a secreţiei bronşice, altfel aceasta produce obstrucţia bronşiilor şi atelectazie.

Inhibarea respiraţiei se produce prin scăderea sensibilităţii centrilor respiratori la creşterea CO_2. Durerea puternică şi alţi stimuli reduc inhibiţia centrilor respiratori. Dispariţia durerii în timp

Scanned with OKEN Scanner

ce organismul se află sub acţiunea opiaceelor duce brusc la prăbuşirea respiraţiei.

Voma se produce prin stimularea zonei chemotactice de declanşare a vomei. Se produce mai rar la bolnavii care stau liniştiţi decât la cei care se deplasează.

Efectele periferice

a. Cordul nu este influenţat.

b. Sistemul vascular nu este influenţat decât dacă concomitent trebuie să compenseze influenţa unor factori ce determină hipotensiune. In acest caz se produce vasodilataţie cu hipotensiune.

c. La nivelul tubului digestiv, motilitatea gastrică poate fi redusă, tonusul crescut, secreţia gastrică redusă. Încetinirea mişcării intestinale duce la resorbţia crescută de apă şi constipaţie. Musculatura vezicii biliare este stimulată, sfincterul lui Oddi poate fi contractat, cu reflux pancreatic şi creştere a nivelelor de lipază şi amilază în plasmă.

d. Eliminarea renală este redusă, probabil prin reducerea debitului sanguin renal. Creşte tonusul ureteral, vezical şi al sfincterului vezical, cu retenţie de urină, mai frecvent întâlnită la bolnavi, după operaţie.

e. Tonusul uterin este redus, travaliul poate fi prelungit.

f. În sistemul neuro-endocrin stimulează eliberarea hormonului antidiuretic, a prolactinei şi a hormonului somatotrop, inhibă pe cea a LH.

g. Morfina şi alte opiacee pot provoca la unele persoane eliberarea de Histamină.

Obişnuinţa, dependenţa şi addicţia

Administrarea repetată a dozelor terapeutice de opiacee, duce la reducerea efectului, în aproximativ 2-3 săptămîni, fiind nevoie de creşterea dozelor. Se instalează dependenţa psihică (în lipsa administrării opiaceului, bolnavul este disforic), apoi dependenţa fizică. Obişnuinţa se produce la efectul analgetic, euforizant, antitusiv, depresiunea respiratorie, efect antidiuretic, emetic, hipotensiv şi nu se produce la efectul miotic, convulsivant şi constipant. Obişnuinţa este încrucişată între toate opiaceele.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul de abstinenţă (SA)

Întreruperea bruscă a administrării în cazurile de addicţie provoacă în termen variabil, funcţie de opiaceul consumat, instalarea SA. Simptomele sunt: rinoree, lacrimaţie, frisoane, hiperpnee, hipertermie, midriază, vărsături, dureri musculare, anxietate, ostilitate. În unele cazuri se instalează colaps vascular, exit.

După morfină şi heroină, majoritatea simptomelor cedează în 5 zile, dar unele persistă luni de zile. După pethidină, cele mai multe simptome dispar după 24 de ore, după Methadonă, cedează mai lent, dar în schimb sindromul este atenuat. Injectarea unui antagonist, ca Naloxonul, poate provoca, în schimb, sindromul de abstinenţă, în 5 minute. Efectul Naloxonului fiind de scurtă durată, SA dispare după o oră.

Tratamentul addicţiei

Clasic, se face înlocuind opiaceul cu care este obişnuit dependentul, cu Methadonă. De exemplu, aceasta are acţiune mai lungă şi încetarea consumării sau luarea cu neregularitate a dozelor, provoacă numai un SA atenuat. Acetil-Methadol-ul(LAAM), cu durată şi mai lungă de acţiune, se administrează la 2-3 zile.

Mai nou, s-a introdus terapia addicţiei cu Clonidină, o substanţă cu acţiune simpaticolitică centrală. Clonidina stimulează receptorii alfa-2 centrali, care au rol inhibitor. Responsabil în mare măsură de SA pare să fie locus ceruleus, un nucleu noradrenergic, controlat de neuroni opioizi. Oprirea bruscă a administrării de opiacee dezinhibă locus ceruleus şi provoacă o furtună vegetativă. Stimulând receptorul α_2 de pe soma şi terminaţia axonală a neuronilor din L.ceruleus, Clonidinul opreşte eliberarea excesivă de Noradrenalină şi furtuna vegetativă declanşată. Simultan se administrează antagonişti competitivi ai receptorilor pentru opioizi, pentru a accelera revenirea la sensibilitatea anterioară faţă de OE.

Vindecarea unor dependenţe vechi la opiacee se poate face deseori în 6 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

Opiaceele sunt indicate în durerile puternice, care nu cedează la măsuri terapeutice. În cazuri acute (colici biliare, renale) se dau doze mari. În toate cazurile unde există şanse de recuperare a bolnavului, se vor da dozele minime necesare pentru a face bolnavului suferinţa suportabilă. În cazurile nerecuperabile se vor prescrie dozele necesare pentru suprimarea durerilor. Administrarea se va face la intervale regulate (nu "după nevoie"), în funcţie de durata de acţiune a opiaceului. De exemplu, Morfina şi Codeina se vor administra la 4 ore interval între doze. Opiaceele se pot asocia cu alte medicaţii: Acid acetilsalicilic sau alte antiinflamatoare nesteroidiene, pentru durerile osoase, Amfetamina, pentru potenţarea acţiunii. În unele centre se foloseşte Heroina în terapia canceroşilor, pentru puternica ei acţiune euforizantă.

Alte indicaţii sunt: edemul pulmonar acut, preanestezia, potenţarea intraoperatoare a narcoticelor inhalatoare, suprimarea tusei la bolnavi cu sondă intratraheală, diareea.

Contraindicaţii:

- Presiune intracraniană crescută;
- astm bronşic;
- boli pulmonare obstructive;
- cord pulmonar.

Stări în care opiaceele pot masca simptome importante pentru diagnostic (de exemplu, abdomenul acut).

Nu se va asocia cu agonişti puri sau parţiali.

Precauţii:

- hepaticii;
- insuficienţa suprarenală;
- mixedem;
- sarcină.

Efecte adverse:

- dependenţă;
- depresiunea respiratorie;
- acumularea secreţiilor bronşice;
- rigiditatea trunchiului;

Scanned with OKEN Scanner

- reflux al bilei şi sucului pancreatic;
- retenţie urinară;
- constipaţie;
- creşterea tonusului musculaturii netede în general;
- creşterea presiunii intracraniene;
- potenţarea medicaţiei cu efecte inhibitoare SNC.

Depresiunea respiratorie este, cel mai frecvent, cauza morţii în intoxicaţiile cu Morfină. Tratamentul se face cu antagonişti puri (Naloxonul, Naltrexonul) sau agonişti-antagonişti (Nalorfina).

Medicamente utilizate

Morfina şi derivaţii ei de semisinteză, **Hidromorfonul** (Dilaudid®, Hidromorhone(+)) şi **Oximorfonul** (Numorphan®) sunt analgetice puternice. Pentru evitarea unor efecte adverse, se pot asocia cu atropinice: (Hidromorfon-atropină(+) condiţionat în fiole conţinând 2 mg Hidromorfon şi 0,3 mg Atropină; Hidromorfon-scopolamină(+) condiţionat în fiole cu 2 mg Hidromorfon şi 0,3 mg Scopolamină).

* **Pethidina** (Dolantin®, Mialgin(+)) are şi efecte de tip atropinic; prezintă avantajul că, greaţă, vărsăturile, spasmul musculaturii netede, sunt atenuate şi dezavantajul accelerării cordului şi a unui efect inotrop negativ (mai ales la coronarieni).

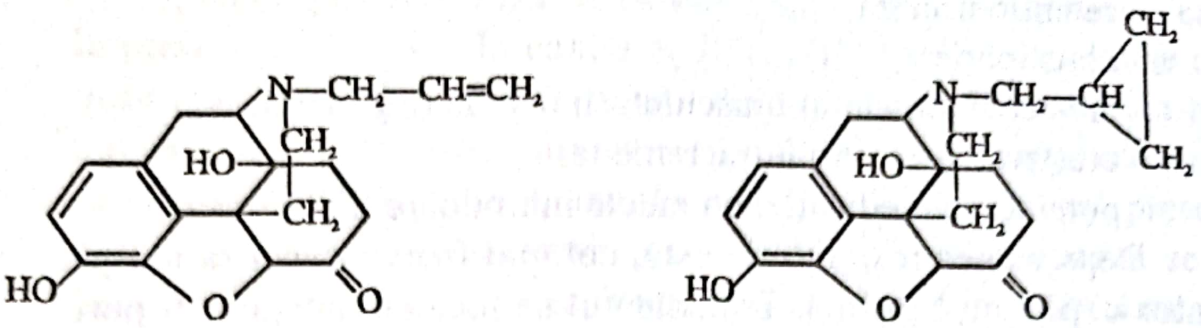
* **Fentanylul** are activitate cam de 80-100 de ori mai puternică decât morfina şi durată scurtă de acţiune. Este mult utilizat în anestezie şi neuroleptanalgezie.

* **Methadona** (Polamidon®, Sintalgon(+)) se foloseşte ca amestec racemic (în care forma L determină cea mai mare parte a activităţii) şi ca izomer pur (L-Polamidon®). Pe cale injectabilă, are acţiune similară cu a Morfinei, iar izomerul L pur este mai puternic. Obişnuinţa şi dependenţa se instalează mai încet, decât la Morfină, întreruperea administrării provoacă un SA mai atenuat decât la Morfină. Este folosit în cura de dezintoxicare a dependenţilor şi ca medicaţie de întreţinere a celor ce refuză cura de dezintoxicare.

Mai mult în cercetare, se folosesc pentru marea lor afinitate pentru receptorii μ, Etonitazenul şi Etorfina (derivat de Thebaina) cu efect analgetic de 1000-10000 ori mai mare decât Morfina.

Scanned with OKEN Scanner

Antagoniştii opiaceelor

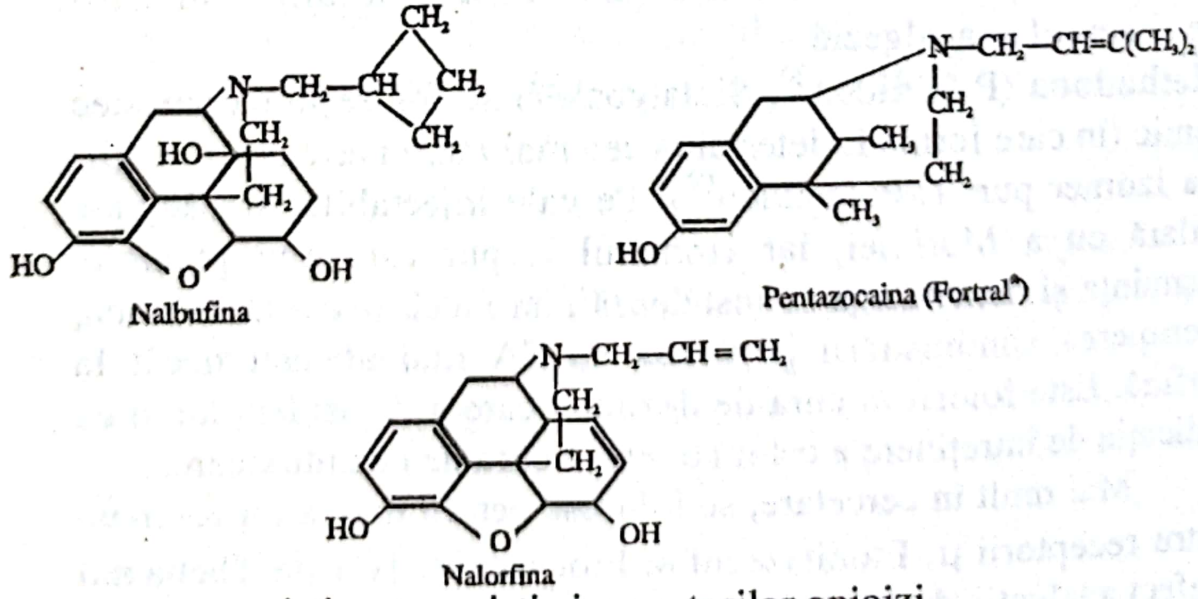


Naloxonul Naltrexonul

Fig. 141. Antagonişti ai opiaceelor

Naloxonul şi Naltrexonul sunt derivaţi de Oximorfon cu un substituent mai mare la atomul N. Au afinitate pentru toate tipurile de receptori ai OE, dar afinitatea pentru receptorii este cu mult mai puternică. Naloxonul se administrează pe cale injectabilă, durata acţiunii este 1-4 ore. Naltrexonul se poate administra şi oral, are acţiune mult mai lungă. Sunt indicaţi în intoxicaţiile acute cu opiacee, suprimând spectaculos simptomele. La dependenţi, provoacă aproape instantaneu SA. Sunt folosiţi în tratamentul dependenţelor la opiacee şi mai recent în tratamentul şocului hemoragic, endotoxic şi cel provocat de traumatisme ale măduvei spinării.

Agonişti-antagonişti.



Nalbufina Pentazocaina (Fortral®)

Nalorfina

Fig. 142. Agonişti-antagonişti ai receptorilor opioizi

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de agoniştii parţiali, care acţionează pe un singur receptor, aceşti opioizi au acţiune de agonist parţial, dar acţionează simultan pe mai mulţi receptori, acest tip de acţiune numindu-se dualistă. Ei au acţiuni similare cu ale Morfinei, la doze mici antagonizează Morfina şi alte opiacee, dar acţionând şi pe receptorii Kappa şi σ au şi acţiuni diferite de ale Morfinei. Nalorfina, nu produce euforie, ci sedare, ataxie, disforie. Faptul că au efect analgetic şi în acelaşi timp sunt disforizanţi, deci nu prezintă tendinţă la formarea dependenţei psihice, a pus problema utilizării lor ca analgetice lipsite de riscul addicţiei. Nalorfina, la doza ce produce o analgezie satisfăcătoare produce disforie prea puternică, halucinaţii şi nu este practic utilizabilă. S-au realizat ulterior alţi compuşi de acest tip, ca Pentazocina (Fortral®, un derivat al opiaceului Phenazocină, care are putere analgetică mai slabă decât morfina şi poate fi administrată şi oral, iar mai recent, analgetice puternice, pentru administrare parenterală, ca Nalbufina (Nubain®), Buprenorfina (Temgesic®) şi Butorphanolul (Stadol®). Ele sunt tot mai mult folosite, mai ales în tratamentul cazurilor recuperabile.

ANTITUSIVE ŞI EXPECTORANTE

A. Antitusive

1. Codeina în doza de 15 mg este un antitusiv eficient. La doze mari **are efectele adverse si riscurile opiaceelor.**

Se prezintă sub formă de tabelete conţinând sulfat sau fosfat de codeină (Codeine®, câte 15, 30 sau 60 mg pe tabletă. Preparatul românesc Codenal(+) se prezintă sub formă de comprimate conţinând 15,5 mg codeină şi 8,5 mg fenobarbital.

Doze: la adulţi, 1-2 comprimate x 3(5)/zi, iar la copii (peste 3 ani), câte 1/4-1 comprimat x 3(5)/zi (în funcţie de vârstă).

Preparatele care conţin Codeină sunt indicate în cazurile cu:

- tuse uscată iritativă, persistentă şi obositoare;

Scanned with OKEN Scanner

- tuse la bolnavii cu hemoptizie;
- insuficienţă cardiacă şi în alte cazuri care contraindică efortul de tuse.

Reacţii adverse:

- uneori constipaţie, greţuri, vărsături;
- ameţeli, somnolenţă;
- erupţii cutanate.

Foarte rar, Codeina dezvoltă dependenţă (numai după administrarea îndelungată de doze mari). Reacţiile adverse sunt mai intense şi cu risc toxic crescut la copii.

Contraindicaţii:

- alergie sau intoleranţă la Codeină sau barbiturice;
- porfirie;
- insuficienţă hepatică gravă;
- stări de deprimare respiratorie.

Se evită administrarea acestor preparate la copiii sub 5 ani. Se recomandă prudenţă la bolnavii cu bronhoree (unde favorizează retenţia secreţiei) şi la cei cu insuficienţă respiratorie cronică (unde pot determina deprimarea respiraţiei). Se recomandă prudenţă în indicarea preparatelor cu Codeină la persoanele a căror profesie implică concentrarea intensă şi de lungă durată a funcţiilor psihice (de exemplu, şoferii).

Trebuie administrate cu prudenţă în asocieri cu sedative - hipnotice. În timpul tratamentului cu Codeină, se vor evita băuturile alcoolice (altfel, se realizează sumarea efectului deprimant central).

Există preparate care conţin asociaţii ale Codeinei cu alte analgetice/antipiretice:

* **Codeină/Acetaminofen** (Codeine/Acetaminophen®), se prezintă sub formă de tablete cu administrare orală, conţinând 7,5; 15 sau 30 mg Codeină + 300 mg Acetaminofen sau 12 mg Codeină + 120 mg Acetaminofen.
* **Codeină/Acid acetilsalicilic** (Empirin®), se prezintă sub formă de tablete, cu administrare pe cale orală, conţinând 15; 30 sau 60 mg + 325 mg Acid acetilsaliciclic.

Scanned with OKEN Scanner

2. Noscapina, în doza de 15-30 mg la 6 ore, este un derivat izochinolinic din opiu, nu are efecte de tip morfinic, are eficacitate egală cu a Codeinei.

3. Dextromethorphanul (Benylin D.M.®, Delsym®)) si Levopropoxifenul, sunt izomeri lipsiţi de acţiune opioidă, derivaţi ai unor opiacee de sinteză. Efectul constipant este mai redus decit la Codeina. Primul se administrează în doze de 15-30 mg de 3-4 ori/zi, al doilea în doze de 50-100 mg la 4 ore.

B. Expectorante

1. Fluidifiante: Acest tip de expectorante creşte proporţia de apă a secreţiei traheobronşice; bolnavul trebuie bine hidratat. Se folosesc substanţe:

a. substanţe care irită mucoasa gastrică (terminaţiile vagale), reflex fiind stimulate glandele din epiteliul bronşic:

* **Saponine** (*Radix Senegae*, *Radix Saponariae*, *Radix Primulae*);
* **Clorura de amoniu;**
* **Vomitivele** (stimulează în plus şi centrul vomei).

b. substanţe care acţionează prin reflex plecat din mucoasa bucală:

* produse zaharoase, ca **bomboanele de malţ**;
* **sucul de Liquiritia.**

c. apa caldă, folosită sub formă de infuzii (dau un gust mai plăcut şi au avantajul de a nu provoca efecte adverse) infuzia de flori de tei, de exemplu.

Contraindicaţii ale expectorantelor fluidifiante: gastrite, ulcere.

2. Substanţe care acţionează prin scindarea nucleului de mucina cu scăderea vîscozităţii secreţiei:

* **Acetilcisteina** (Mucosolvin®) soluţie 10-20 %, administrată în cantitate de 2-5 ml, sub formă de aerosoli, de 4 ori/zi. Se prezintă sub formă de soluţie pentru aerosoli, conţinând 0,4 g Acetilcisteină/2 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii:

- alergie la acetilcisteină.

Se recomandă prudenţă la astmatici şi la persoanele în vârstă cu insuficienţă respiratorie severă.

Acetilcisteina inactivează Penicilinele şi Cefalosporinele (nu se amestecă soluţiile "in vitro").

Medicamentul nu trebuie folosit în aparate unde vine în contact cu părţi metalice sau de cauciuc, pentru că se inactivează.

Efecte adverse:

- rinoree;
- stomatită;
- greţuri;
- stimulare excesivă a secreţiei.

3. Scindarea moleculei de mucina si cresterea proportiei de apa din mucus:

1. Bromhexinul (Bisolvon®, Brofimen(+))este un produs obţinut prin sinteză pornind de la structura unui alcaloid, vasicina, extras dintr-o plantă originară din India.

Este condiţionat sub formă de tablete, 4 mg/tabletă, soluţii injectabile sau soluţie pentru aerosoli. În forma orală, se administrează câte 2-4 tablete/zi.

C. Substanţe cu actiune antitusivă si expectorantă

1. Guaiafenezina (Trecid(+), Guaiafenesine®) este un preparat cu acţiune antitusivă şi expectorantă, slab antiseptic şi dezodorizant al sputei infectate. Are, în plus, acţiune sedativă şi miorelaxantă.

Indicaţii:

- bronşite acute şi cronice;
- catar respirator;
- stări de anxietate şi tensiune.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse:

- rar, iritaţie gastro-intestinală;
- sedare excesivă.

Provoacă reacţie fals pozitivă pentru acidul 5-hidroxi-indolacetic în urină (interferă diagnosticul sarcinoidului).

Contraindicaţii. Precauţii.

Ambulator, se prescrie cu prudenţă la pacienţii cu profesii care solicită performanţe psihomotorii riguroase (de exemplu, şoferii). Se vor evita băuturile alcoolice în timpul tratamentului.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Guaiafenezina** (Trecid(+), Guaiafenesine®) se prezintă sub formă de comprimate conţinând Guaiafenezină 100 mg, sirop conţinând Guaiafenezină 2 g/100 ml şi soluţie gliceroalcoolică aromatizată, pentru administrare orală, cu 10 g Guaiafenezină, 100 ml.

Doze: adulţi, 1-2 comprimate x 4 (6)/zi; copiii mici, 1-5 picături x 3/zi; şcolari: 1 comprimat, 20 picături sau o linguriţă de sirop x 3/zi.

SEDATIVE - HIPNOTICE

Somnul este un fenomen fiziologic, ritmic, caracterizat prin scăderea activităţii în unele teritorii ale SNC şi o alterare a fenomenelor de inhibiţie şi excitaţie în alte teritorii. Este de necesitate vitală, lipsa sa fiind mai greu de suportat decât lipsa hranei (un animal menţinut în stare de veghe moare în 12-16 zile).

Durata somnului fiziologic variază cu vârsta:

- la nou-născut: 20-22 ore;
- 1-2 ani: 16-18 ore;
- 2-4 ani: 14-16 ore;
- 6-9 ani: 12 ore;

Scanned with OKEN Scanner

- 15 ani: 8-10 ore;
- la adult: 7-9 ore;
- la bătrâni: 5-7 ore.

În desfăşurarea somnului se diferenţiază două faze:

a. somnul lent:

- evidenţiat pe EEG prin unde lente de tip delta (1-3 Hz);
- ocupă aproximativ 80 % din durata totală a somnului, evoluând în 4-6 cicluri, de circa 90 min;
- globii oculari prezintă mişcări lente, pendulare;
- tonusul muscular, în special al cefei, este păstrat;
- pulsul şi respiraţia sânt puţin modificate;
- temperatura corpului este mai mică cu 1°C.
- transpiraţiile sunt mai abundente;
- subiectul răspunde la stimuli externi şi nu are vise.

b. somnul paradoxal: este numit astfel, deoarece, deşi este un somn profund, EEG are un aspect de veghe, cu unde de amplitudine joasă, cu frecvenţa de 20-30 Hz.

Apar mişcări rapide ale globilor oculari, relaxarea muşchilor cefei, activităţile cardio-vasculară şi respiratorie sunt oscilante.

Este faza în care apar visele, subiectul răspunde mai greu la stimuli externi, fiind sub influenţa stimulilor endogeni, care îi declanşează visele şi pe care, dacă este trezit, este capabil să le descrie.

Somnul paradoxal se instalează brusc, pe un fond de somn lent, este intermitent, circa 5-6 cicluri, care au durată de pînă la 30 minute.

Tulburările somnului

Tulburările somnului pot fi de cauză organică sau psihică. Formele de manifestare ale tulburărilor somnului sunt:

- tulburări de adormire în:

a) stări depresive;

b) suferinţe organice.

- trezire precoce (la vîrstnici);
- inversarea ritmului nictemeral;

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul corect al tulburărilor de somn trebuie făcut în primul rând cauzal. Dacă nu se obţin rezultate numai prin suprimarea cauzei sau dacă aceasta nu poate fi îndepărtată rapid sau dacă nu se cunoaşte cauza, se face apel la hipnotice.

Efectul hipnotic se manifestă prin:

- scăderea perioadei de latenţă (adormire în 20-30 minute);
- prelungirea duratei somnului;
- scăderea numărului de treziri în timpul somnului;
- influenţarea ambelor faze ale somnului (cele mai multe hipnotice cresc durata fazei lente în defavoarea fazei paradoxale, ceea ce face ca la trezire subiectul să nu se simtă la fel de reconfortat ca după somnul natural).

Proprietăţile unui bun hipnotic sunt:

- are o acţiune rapidă;
- asigură un somn de 6-8 ore;
- nu lasă o somnolenţă reziduală după trezire;
- nu dezvoltă dependenţă.

Efecte adverse ale hipnoticelor:

- stare de buimăceală;
- oboseală la trezire;
- scăderea unor performanţe (atenţia, îndemânarea);
- potenţează efectul deprimant al alcoolului;
- unele provoacă o stare de excitaţie înainte de instalarea somnului (dezinhibiţie subcorticală);
- rar, reacţii alergice;
- majoritatea dezvoltă toleranţă şi dependenţă, de aceea, folosirea hipnoticelor trebuie făcută atât cât este necesar, în cure discontinui şi cu alternarea preparatelor.

Ca medicamente hipnotice se folosesc o serie de produşi cu structuri chimice diferite, dar cu efecte apropiate.

Un agent sedativ eficient (sau agent anxiolitic) reduce anxietatea şi exercită un efect calmant, cu efect minim fie asupra funcţiilor motorii, fie asupra celor mentale. Gradul deprimării SNC determinate de un sedativ este minim.

Scanned with OKEN Scanner

Un agent hipnotic produce somnolenţă şi favorizează începutul şi menţinerea stării de somn, care seamănă foarte mult cu starea naturală de somn. Efectele hipnotice implică o mult mai pronunţată deprimare a SNC, decât în cazul sedării şi aceste efecte pot fi obţinute cu cele mai multe dintre medicamentele sedative prin creşterea dozei.

Deprimarea gradată a SNC, dependentă de doză, este o caracteristică a sedativelor hipnotice. Totuşi, fiecare sedativ hipnotic poate să difere de un altul, din punct de vedere al relaţiei între doză şi gradul de deprimare a SNC.

Clasificarea medicamentelor sedative-hipnotice

I. Barbiturice

1. Cu durată lungă de acţiune (8-12 ore):

* Fenobarbital sodic (Fenobarbital®);

2. Cu durată medie de acţiune (4-6 ore):

* Amobarbital sodic (Dormital®, Amital®);
* Butabarbital (Butisal®);

3. Cu durată scurtă de acţiune (3 ore):

* Ciclobarbital (Ciclobarbital®);
* Pentobarbital (Nembutal Sodium®);
* Secobarbital (Seconal®);

4. Cu durată foarte scurtă de acţiune (10-20 min):

* Hexobarbital (Sombulex®);
* Tiopental (Pentothal®);

II. Benzodiazepine

1. Sedative-hipnotice:

* Lorazepam (Ativan®);
* Oxazepam (Serax®).

2. Hipnotice:

a) 1-4 benzodiazepine:

* Diazepam (Diazepam®, Valium®)
* Chlordiazepoxid (Librium®)
* Clorazepate (Tranxene®)
* Flunitrazepam (Rohipnon®)

Scanned with OKEN Scanner

* Flurazepam (Dalmane®, Durapam®);
* Nitrazepam (Nitrazepam®, Mogadon®)
* Prazepam (Centrax®)
* Temazepam (Restoril®, Razepam®)

b) Triazolobenzodiazepine:

* Triazolam (Halcion®)
* Alprazolam (Xanax®).

III. Medicamente anxiolitice, cu proprietăţi hipnotice, altele decât barbituricele şi benzodiazepinele

1. Aldehide:

* Cloralbetaină (Beta-Chlor®)
* Cloralhidrat (Chloral hydrate®, Noctec®)
* Paraldehida
* Triclofos (Hipnogal(+))

2. Chinazolone:

* Metaqualona (Sopor®)

3. Carbamaţi:

* Etinamat (Valmid®, Pulvulcs®)
* Meprobamat (Miltown®)

4. Ureide aciclice:

* Bromisoval (Bromoval®)
* Carbromal

5. Piperidindione:

* Glutetimida (Doriden®)
* Metiprilona (Noludar®)

6. Alte hipnotice şi sedative:

- Etclorvinolul (Placidyl®)
- L-Triptofan
- Antihistaminicele anti-H1:

* Prometazina
* Doxilamina
* Pirilamina

- Sărurile de brom:

* Bromura de calciu

- Pasinal.

Scanned with OKEN Scanner

IV. Sedative de origine vegetală (tincturi şi extracte)

1. Extraveral
2. Sedinstant®
3. Ceai sedativ

V. Noi medicamente anxiolitice

1. Tracazolat de pyrazolopiridină
2. Derivaţi de piperazinil pirimidină (Buspirona®)
3. Triazolopyridazine

I. Barbituricele

Structură chimică

Barbituricele sunt derivaţi ai acidului barbituric, care este lipsit de acţiune deprimantă asupra SNC.

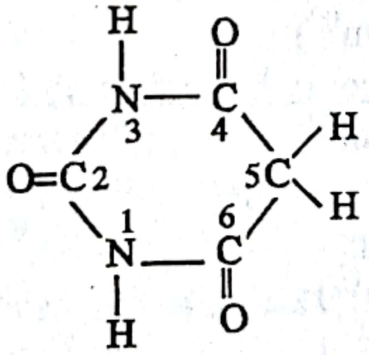


Fig. 143. Acid barbituric

Derivaţii acidului barbituric, rezultaţi prin substituiri la C_5 cu grupări aril sau alchil capătă proprietăţi sedative, hipnotice, narcotice, anticonvulsivante. Toţi derivaţii sunt insolubili în apă, dar sărurile sodice sunt hidrosolubile şi formează soluţii alcaline, adesea instabile.

Prin înlocuirea oxigenului la C_2 cu sulf rezultă acidul tiobarbituric, iar derivaţii sunt denumiţi tiobarbiturici, în timp ce derivaţii iniţiali mai sunt denumiţi şi oxibarbiturici.

Scanned with OKEN Scanner

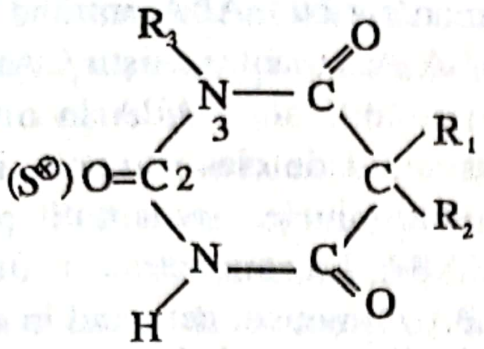
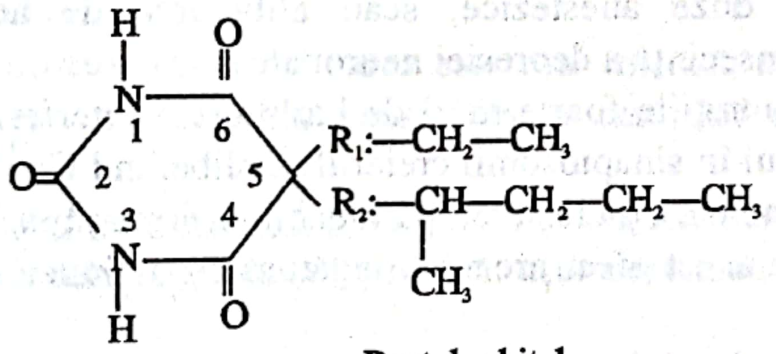
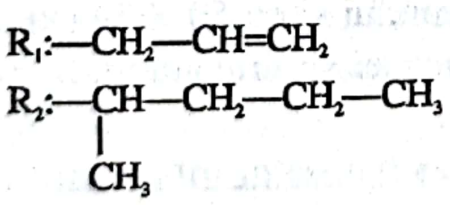


Fig. 144. Structura de bază a oxibarbituricelor

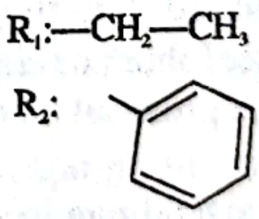
Tiobarbituricele au o liposolubilitate mai mare, dar, prin aceasta, perioada de latenţă şi durata de acţiune sunt mai scurte, ritmul de metabolizare fiind mai rapid. Substituirile de la C_5 cu grupări alifatice în loc de metil sau cu radicali nesaturaţi sau halogenaţi sau cu catenă ramificată dau naştere la produşi mai activi. Metilarea la N_1 creşte liposolubilitatea şi scade durata de acţiune. Introducerea unui nucleu aromatic le conferă proprietăţi anticonvulsivante.



Pentobarbital



Secobarbital



Fenobarbital

Fig. 145. Barbiturice

Mecanism de acţiune

Este demonstrat rolul acidului γ-aminobutiric (GABA) ca important neurotransmiţător inhibitor în SNC. Barbituricele acţionează la nivelul sinapselor GABA-ergice, aceste substanţe produc eliberarea de GABA şi împiedică recaptarea acestuia.

Acţionează şi postsinaptic, asemănător cu GABA, intrând în competiţie la nivelul receptorului GABA-A, cu antagoniştii GABA. Barbituricele facilitează acţiunile inhibitorii ale GABA la nivelul unor multiple situs-uri ale SNC, dar studii de electrofiziologie arată că acestea - în contrast cu benzodiazepinele - mai mult prelungesc, decât intensifică răspunsurile GABA. La concentraţii înalte, barbituricele pot fi, de asemenea, GABA-mimetice, activând în mod direct canalele ionice de clor.

Barbituricele par să fie mai puţin selective în acţiunea lor decât benzodiazepinele, deoarece ele deprimă şi acţiunile neurotransmiţătorilor excitatori şi exercită efecte asupra membranei prenesinaptice, în paralel cu efectele lor asupra neurotransmisiei GABA. Această multiplicitate a acţiunii barbituricelor, poate constitui baza capacităţii lor de a induce în întregime anestezia chirurgicală şi baza pentru puternicele lor efecte deprimante asupra SNC (de unde rezultă un IT scăzut), comparativ cu benzodiazepinele.

Barbituricele mai abolesc selectiv şi excitaţiile noradrenergice, iar la doze anestezice, scad eliberarea de acetilcholină (posibil, o consecinţă a depresiei neuronale selective).

Concentraţiile foarte mari de barbiturice interferează cu intrarea calciului în sinaptosomii creierului, eliberând Ca^{2+} din mitocondria neuronală, cu creşterea permeabilităţii membranei. Nu este precizat dacă acest efect are vreo legătură cu acţiunea deprimantă asupra SNC.

La nivel celular, barbituricele scad consumul de oxigen cu aproximativ 10 % în timpul somnului şi cu 50 % în cursul anesteziei generale. Inhibă oxidarea glucozei şi piruvatului, decuplează fosforilarea de procesul de oxidare.

Efecte farmacodinamice

Barbituricele deprimă activitatea tuturor ţesuturilor excitabile, doza variind de la ţesut la ţesut.

1. SNC este deprimat gradat, în funcţie de doză: sedare, somn, anestezie generală, comă. La nivelul SNC, barbituricele influenţează scoarţa cerebrală, sistemul limbic, hipotalamusul şi talamusul.

Doze mici deprimă formaţiunea reticulată ascendentă activatoare. Având un grad de selectivitate şi un indice terapeutic mic,

Scanned with OKEN Scanner

practic nu se poate obţine efectul dorit, fără o deprimare generală a SNC. Totuşi, percepţia şi reacţia la durere nu sunt influenţate până nu dispare conştienţa. Efectul hipnotic variază după produs, în ceea ce priveşte perioada de latenţă, durata şi profunzimea somnului.

După durata de acţiune, produşii se pot clasifica în 4 grupe (vezi clasificarea, de la începutul capitolului), diferenţele fiind determinate de viteza de fixare şi de biotransformare a fiecărui derivat. Influenţa asupra fazelor somnului variază în funcţie de doză, de scăderea perioadei de latenţă, de numărul trezirilor şi de mişcarea corpului. În general, creşte somnul cu unde lente, în defavoarea celui paradoxal.

2. SNV este influenţat selectiv, fiind deprimată transmisia ganglionară simpatică, printr-un mecanism postsinaptic şi transmisia neuro-musculo-striată (potenţează efectul curarizantelor).

La nivel aparatului respirator, respiraţia este deprimată, în funcţie de doză:

- la dozele sedativă şi hipnotică, scade frecvenţa respiraţiilor, ca în somnul normal;
- la doze mari, deprimarea este mai intensă, mai ales după administrarea i.v., scăzând sensibilitatea centrilor respiratori la CO_2.

4. Sistemul cardio-vascular este influenţat astfel:

- la dozele sedativă şi hipnotică: uşor deprimat, ca în somnul normal;
- la doze mari: vasodilataţie şi hipotensiune arterială prin deprimarea centrului vasomotor. Efectul este mai intens atunci când presiunea arterială este mare, scăzând atât presiunea sistolică, cât şi pe cea diastolică.

5. Tractul gastro-intestinal este influenţat printr-o uşoară deprimare la doze terapeutice (atât motor, cât şi secretor), prin mecanism central şi periferic.

6. La nivelul ficatului barbituricele influenţează sistemul microsomal de metabolizare a medicamentelor. Se combină cu citocrom P_{450} şi interferează competitiv cu biotransformarea unui număr de medicamente şi substanţe endogene. Acţionează şi ca inductori enzimatici, grăbind metabolizarea unor medicamente şi substanţe endogene, atât la nivelul enzimelor microsomale, cât şi la alte nivele.

Scanned with OKEN Scanner

7. Tractul genito-urinar este influenţat de barbiturice, după cum urmează:

- este deprimat la doze mari;
- scade forţa şi frecvenţa contracţiilor uterine;
- trec bariera placentară şi scad respiraţia la făt;
- dozele anestezice deprimă contracţiile vezicii urinare şi a ureterelor şi scad fluxul urinar (prin efect hemodinamic şi eliberarea de ADH).

Farmacocinetică

Absorbţia: Administrate pe cale orală, sub formă de săruri sodice, barbituricele se absorb rapid la nivel intestinal. Calea i.v. este folosită pentru acţiunea anticonvulsivantă, în urgenţe, sau pentru anestezia generală. Intrarectal se administrează rar, la copii. Nu se administrează i.m., datorită alcalinităţii soluţiilor (produc durere şi necroză la locul de injectare).

Există, totuşi, preparate pentru administrare pe cale intramusculară: soluţiile în propilenglicol (200 mg fenobarbital sodic/2 ml propilenglicol).

Distribuţia: Barbituricele circulă legate de proteine în proporţii diferite, în funcţie de gradul de liposolubilitate (de exemplu, 80 % Tiopentalul şi 5 % Barbitalul); sunt dislocate de pe proteine de către acizii slabi, de exemplu, de către Acidul acetilsalicilic). În LCR ating concentraţii egale cu acelea ale barbituricelor nelegate din plasmă; trec bariera placentară, concentraţia sanguină fetală fiind aproape egală cu cea maternă.

Metabolizarea oxibarbituricelor se realizează în ficat, iar tiobarbituricele, într-o mică măsură şi în rinichi, creier şi poate şi în alte ţesuturi. Metaboliţii sunt în general inactivi, dar demetilarea derivaţilor N-metil conduce la produşi activi (de exemplu, Mefobarbitalul şi Metabarbitalul). Sub influenţa enzimelor microzomale sunt oxidate la radicalul de la C_5 şi eliminate ca glicuronoconjugaţi. Se mai produc N-hidroxilări, N-dealchilări. O disfuncţie hepatică poate întârzia metabolizarea, cu prelungirea acţiunii şi creşterea toxicităţii produşilor.

Eliminarea se face prin filtrare glomerulară şi sunt reabsorbite tubular sub formă acidă, liposolubilă. Alcalinizarea urinii sau

Scanned with OKEN Scanner

diureticele le cresc eliminarea. Cantităţi mici se elimină prin secreţia lactată, salivară.

Indicaţii:

Datorită acţiunii neselective, a indicelui terapeutic mic, a dezvoltării toleranţei şi dependenţei şi a numărului mare de interacţiuni medicamentoase, folosirea barbituricelor este în declin.

Ca sedative, se asociază cu alte medicamente pentru tratamentul tulburărilor funcţionale gastro-intestinale, hipertensiune arterială, astm bronsic, tulburări coronariene, antagonizarea stimulantelor SNC.

Ca hipnotice, se folosesc pentru inducerea somnului (cele cu acţiune scurtă) şi pentru menţinerea somnului (cele cu acţiune lungă). Se dau în cure scurte pentru evitarea toleranţei şi dependenţei.

Doze anestezice de barbiturice atenuează edemul cerebral de cauză chirurgicală sau ischemie cerebrală.

Ca anticonvulsivant, Fenobarbitalul este util în icterul prin deficit de glicuroniltransferază.

Contraindicaţii:

- insuficienţă hepatică;
- insuficienţă renală;
- insuficienţă cardiacă;
- porfirie;
- boala Parkinson.

Se dau cu prudenţă la bătrîni şi copii (se reduc dozele)

Efecte adverse:

- după o doză hipnotică dau efecte reziduale ca: somnolenţă, depresie a SNC, perturbarea performanţelor de fineţe; pot da chiar fenomene de excitaţie, coşmaruri, teroare nocturnă (prin reducerea fazei paradoxale a somnului);

- reacţii de hipersensibilizare apar mai ales la astmatici, cu erupţii cutanate, febră; rar apar mialgii difuze, nevralgii. La bătrâni şi debilitaţi mintal poate apare excitaţie paradoxală, mai ales după Fenobarbital şi N-metil-barbiturice. De asemenea, barbituricele pot declanşa crizele la bolnavii cu porfirinurie.

Scanned with OKEN Scanner

Interacţiuni medicamentoase:

- cresc efectul deprimant asupra SNC al alcoolului, antihistaminicelor;.
- cresc metabolizarea corticosteroizilor, anticoagulantelor orale, Digoxinei, Fenitoinei etc.;
- inhibă competitiv metabolismul unor anestezice generale, hipnotice al etanolului;
- deplasează de pe proteinele plasmatice unele medicamente (Tiroxina);
- scad absorbţia Griseofulvinei şi Dicumarolului;
- cresc sinteza de porfirine.

Intoxicaţia acută

Se manifestă în special prin fenomene centrale şi cardio-vasculare.

Intoxicaţia cea moderată se aseamănă cu starea de ebrietate alcoolică. În intoxicaţia severă apare starea comatoasă cu mioză, respiraţie încetinită sau accelerată, presiunea arterială scăzută, stare de şoc cu puls slab şi rapid, tegumente moi şi umede, creşterea hematocritului şi ischemie renală, hipotermie până la 32°C. Pot apare complicaţii, mai ales respiratorii şi renale. Intoxicaţia acută severă survine după ingerarea unei doze de 10 ori mai mare decât doza maximă hipnotică.

Tratamentul optim este dializa sau hemoperfuzia. Tratamentul de susţinere cu monitorizare continuă, reduce mortalitatea pînă la 2 %. Spălătura gastrică este utilă în primele 24 ore. Administrarea de oxigen prin cateter nazal, este absolut necesară.

Tratamentul major îl constituie suprimarea colapsului vascular, a şocului. Se corectează hipovolemia, se susţine presiunea arterială cu Dopamină, se forţează diureza, se alcalinizează urina.

Toleranţa la barbiturice:

Barbituricele dezvoltă toleranţă farmacodinamică şi farmacocinetică. Toleranţa apare mai rapid la efectul sedativ şi hipnotic decât la cel anticonvulsivant letal. Dezvoltă toleranţă încrucişată cu toate deprimantele SNC.

Scanned with OKEN Scanner

Dependenţa la barbiturice:

Abuzul de barbiturice favorizează, la unii subiecţi, apariţia dependenţei.

Severitatea sindromului de abstinenţă este legat de gradul de toleranţă şi de ritmul de eliminare a medicamentului, fiind mai manifest la cele cu eliminare rapidă. Dezintoxicarea se face mai uşor dacă se înlocuiesc derivaţii cu acţiune mai scurtă, prin cei cu acţiune mai lungă. Oprirea bruscă a barbituricelor la epileptici poate declanşa status epilepticus. Singurul tratament pentru reducerea tulburărilor este tot cu barbiturice, alt anticonvulsivant nefiind eficace.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

1. Barbiturice cu durată lungă de acţiune (8-12 ore):

* **Fenobarbitalul sodic** (Fenobarbital(+), Gardenal®, Lepinal®, Luminal Sodium®, Sevenal®), se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg sau 15 mg, tablete de 8, 16, 32, 65, 100 mg ; sub formă de capsule de 16 mg; elixiruri de 15, 20 mg/5 ml şi sub formă de soluţie în propilenglicol, în fiole de 2 ml pentru administrare i.m., conţinând fenobarbital 200 mg sau 40 mg. Are un timp de înjumătăţire de 24-140 ore.

Doza sedativă orală la adult este de 15-30 mg x 2(3)/zi, iar doza hipnotică este de 100-200 mg x2(3)/zi. Când este necesar controlul rapid al convulsiilor se injectează i.m. 1-2 fiole a 200 mg (sau 206 mg/kgc), continuând, în ziua următoare, administrarea pe cale orală.

La copii, doza orală este de 20-100 mg/zi (după vârstă) sau 2-4 mg/kgc/zi; la nevoie se injectează i.m. 20-80 mg sau 408 mg/kgc, o dată.

2. Barbiturice cu durată medie de acţiune (4-6 ore)

* **Amobarbital sodic** (Dormital(+), Amytal®), se prezintă sub formă de comprimate de 30, 50, 100 mg şi capsule de 65 şi 200 mg cu administrare pe cale orală; există şi pulbere pentru soluţii injectabile conţinând 250, 500 mg substanţă activă. Timpul de înjumătăţire este de 8-42 ore.

Doza orală hipnotică, la adult, este de 65-200 mg/zi.

* **Butabarbital** (Butisal®) se prezintă sub formă de comprimate, cu administrare pe cale orală. Are un timp de înjumătăţire de 34-42 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Doza orală sedativă, la adult, este de 7,5-60 mg x 3/zi, iar doza hipnotică este de 100-200 mg/zi.

3. Barbiturice cu durată scurtă de acţiune (3 ore):

* **Ciclobarbital** (Ciclobarbital(+), Dormopan®, Phanodorm®) se prezintă sub formă de comprimate de ciclobarbital calcic de 200 mg,pentru administrare pe cale orală. Timpul de înjumătăţire este de 15-48 ore.

Doza sedativă orală, la adult este de 1/4-1/2 cp x 3(4)/zi, iar ca hipnotic, 1-2 cp/zi, la culcare.

* **Pentobarbital** (Nembutal Sodium®) se prezintă sub formă de elixir. Are un timp de înjumătăţire de 15-48 ore.

Ca sedativ, este de 20 mg x 3(4)/zi, iar ca hipnotic. Doza administrată este de 90-180 mg/zi.

* **Secobarbital** (Seconal®) se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg, capsule de 50 şi 100 mg pentru administrare pe cale orală. Există şi soluţie de 50 mg/ml pentru administrare parenterală şi soluţii pentru administrare intrarectală 50 mg/ml. Doza hipnotică este de 100-200 mg/zi. Timpul de înjumătăţire este de 19-34 ore.

Ca sedativ se administrează, 30-50 mg x 3(4)/zi, iar ca hipnotic, se administrează 100 mg/zi.

4. Barbituricele cu durată foarte scurtă de acţiune (10-20 minute):

* **Hexobarbital** (Sombulex®) se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea soluţiei injectabile. Are timpul de înjumătăţire de 2,7-7 minute.

Doza hipnotică este de 500-1000 mg.

* **Tiopental** (Pentothal®), se prezintă sub formă de pulbere pentru prepararea de soluţie injectabilă condiţionată în fiole conţinând tiopental disodic 500 mg sau 1 g. Se administrează i.v. strict, sub formă de soluţie 2,5 % (500 mg tiopental sodic în 20 ml apă bidistilată). Obişnuit, se injectează, la adult, 100-150 mg, iar în intervenţiile chirurgicale de durată, în continuare, după nevoie, cîte 25-50 mg; doza trebuie individualizată cu grijă; deseori se injectează Atropină, ca premedicaţie, pentru a împiedica reflexele vagale şi hipersecreţia mucoasă, eventual Morfină sau Pethidină, pentru analgezie.

Scanned with OKEN Scanner

II. Benzodiazepine

Prezintă calităţi superioare barbituricelor şi tind să le înlocuiască tot mai mult în indicaţii.

Structura chimică

Majoritatea sunt 1,4-benzodiazepine şi cele mai multe conţin un grup carboxamidic legat la nucleul heterociclic, în poziţia 7. O substituire în poziţia 7, cu un halogen sau un grup nitro, este necesară pentru realizarea activităţii sedativ-hipnotice.

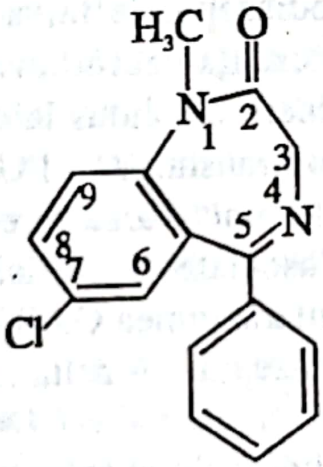
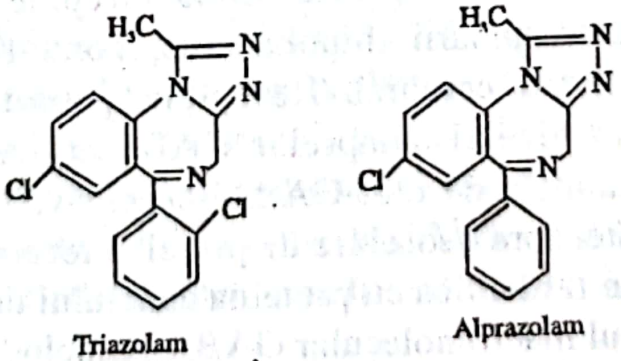


Fig. 146. Diazepam

Triazolam-ul şi Alprazolam-ul sunt triazolobenzodiazepine:



Triazolam Alprazolam

Fig. 147. Triazolobenzodiazepine

Aceste structuri includ un inel triazolic, în poziţiile 1,2.

Farmacodinamie

Influenţează activitatea SNC la toate nivelele, dar inegal. Nu sunt deprimante neuronale generale, ca barbituricele şi nu produc anestezie generală. În ceea ce priveşte somnul, majoritatea scad perioada de latenţă, scad numărul de treziri, cresc pragul de trezire. Scad faza iniţială de trezire şi durata totală a somnului, influenţând ambele faze.

Mecanism de acţiune

Benzodiazepinele influenţează selectiv căile polisinaptice, inhibând situs-urile presinaptice, dar şi postsinaptic, rezultatul fiind stimularea acţiunii GABA. Ele acţionează la nivelul situsului benzodiazepinic al receptorului macromolecular GABA-A.

Se pare că benzodiazepinele nu acţionează ca substituenţi pentru GABA, dar cer prezenţa neurotransmiţătorului pentru a provoca un răspuns. Acest lucru a condus la conceptul că benzodiazepinele cresc indirect neurotransmiţătorul GABA-ergic la nivelul receptorilor postsinaptici, fără activarea directă a receptorilor GABA sau a canalelor de Cl^- asociate. Modificarea conductanţei ionice pentru clor indusă prin interacţiunea GABA cu receptorul GABA-A este crescută de benzodiazepine, rezultând o creştere a frecvenţei stării de canal deschis.

Studii de neurochimie relativ recente au adus date de electrofiziologie, care demonstrează în mod evident modularea neurotransmisiei GABA prin benzodiazepine. S-a demonstrat existenţa de receptori cu înaltă afinitate pentru benzodiazepine în multe regiuni ale SNC: măduva spinării, hipotalamus, zona limbică, cortexul cerebelos şi cortexul cerebral. Receptorii pentru benzodiazepine sunt localizaţi la nivelul sinapselor GABA-ergice şi sunt cuplaţi funcţional cu canalele de clor-GABA-responsive, dar sunt macromolecule separate, spre deosebire de proteina receptor pentru barbiturice, care poate fi identică cu proteina canalului de clor.

Complexul macromolecular GABA-A include de asemenea o polipeptidă GABA-modulină care poate modula cuplarea între receptorul GABA-A şi proteina receptor pentru benzodiazepină. Identificarea receptorilor pentru benzodiazepine a condus la caracterizarea a 3 tipuri de benzodiazepine-liganzi la receptori:

Scanned with OKEN Scanner

1. benzodiazepine utilizate în clinică, care exercită efecte anxiolitice, hipnotice şi anticovulsivante şi care par să acţioneze pe receptori ca agonişti clasici;

2. benzodiazepine antagoniste pe receptori (incluzând imidazodiazepinele Ro 15-1788), care blochează în mod selectiv acţiunea benzodiazepinelor, fără efecte farmacologice proprii lor. Aceste molecule nu pot să blocheze acţiunile altor sedative-hipnotice, cum ar fi barbituricele, Mebrobamat-ul sau etanolul. Membrii acestei a doua clase de liganzi par să fie antagonişti clasici şi au o mare aplicabilitate clinică în tratamentul intoxicaţiilor şi al supradozărilor cu benzodiazepine. Un compus sintetic cu această acţiune este Flumazenilul.

3. benzodiazepine anxiogenice ligande pe receptori: este grupul reprezentat de ß-carboline variate, unele natural întâlnite. Aceste molecule pot bloca efectele agoniştilor benzodiazepinici şi, administrate singure, produc efecte,ca: anxietate, activitate proconvulsivantă şi convulsii. Aceşti liganzi au fost denumiţi "agonişti inverşi" şi este necesară cunoaşterea lor pentru posibila lor implicare ca mediatori endogeni naturali ai răspunsurilor anxiogene.

Anthony J., Trevor Ph.D. şi colaboratorii (1987) propun următorul model pentru activitatea complexului GABA-A-benzodiazepine-canale de clor: legarea GABA la receptorul său activează canalul de clor printr-un mecanism de cuplare, implicând GABA-modulina şi receptorul proteic pentru benzodiazepine. Legarea benzodiazepinelor creşte intensitatea aceastor funcţii de cuplare şi creşte legarea GABA într-o relaţie reciprocă. Legarea barbituricelor creşte, de asemenea, funcţia de cuplare, creşte afinitatea GABA pentru receptorii săi şi pot activa direct canalul de clor, la concentraţii înalte. Benzodiazepinele acţionează indirect, prin antagonizarea unei proteine care inhibă cuplarea GABA-receptori GABA. Ele nu sunt GABA-mimetice, deoarece, în cazul unui deficit de GABA sunt ineficiente.

Relativ recent au fost descrise substanţe endogene care acţionează asupra receptorilor pentru benzodiazepine, determinând efecte asemănătoare benzodiazepinelor exogene. Aceste substanţe au fost denumite "endozepine".

Scanned with OKEN Scanner

Efecte farmacodinamice:

1. Respiraţia este influenţată evident numai la doze mari, apărând acidoză respiratorie şi scăderea ventilaţiei alveolare, fără să afecteze răspunsul la CO_2 (Lorazepamul la doze mari deprimă acest răspuns).

2. Activitatea Cardio-vasculară este modificată numai la doze foarte mari. Scad moderat contracţia ventriculului stâng, debitul cardiac, presiunea sanguină sistolică şi reflex, cresc rezistenţa vasculară periferică şi frecvenţa cardiacă.

3. Tractul gastro-intestinal nu este influenţat direct. Sunt utile în tulburările de la acest nivel însoţite de anxietate.

Farmacocinetică

Sunt absorbite bine la nivel digestiv circulă legate de proteinele plasmatice, în proporţie de aproximativ 90 %. Nu intră în competiţie cu alte substanţe. Sunt captate rapid în substanţa cenuşie a creierului şi apoi redistribuite lent în substanţa albă şi ţesutul gras. Trec bariera placentară, apar în secreţia lactată şi biliară, realizând un ciclu entero-hepatic. Metabolizarea se face mai ales în ficat, rezultând numeroşi metaboliţi, unii activi.

Flurazepamul este metabolizat în intestinul subţire. În circulaţie, după doze mici, apare numai metabolitul său.

Nu sunt inductori sau inhibitori enzimatici. Eliminarea se face preponderent pe cale renală şi este încetinită la bătrâni şi copii.

Indicaţii:

Constituie medicaţia sedativă şi hipnotică de elecţie, fiind superioară barbituricelor sub toate aspectele. Pentru inducerea somnului sunt utile Triazolamul, Lorazepamul şi Flurazepamul. Pentru menţinerea somnului se dau Flunitrazepam şi Flurazepam. Benzodiazepinele sunt deosebit de eficace la subiecţii anxioşi cu tulburări de somn.

Contraindicaţii:

Sunt foarte reduse: sarcina în primul trimestru, travaliul, miastenia gravis. Nu se asociază cu Valproat. Nu se consumă alcool în timpul tratamentului. Nu se indică la cei care trebuie să execute munci de precizie care solicită concentrare intensă.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse. Toxicitate.

La doze hipnotice, benzodiazepinele pot produce uşoară cefalee, astenie, creşterea timpului de reacţie, la stimuli exogeni produce incoordonare motorie; mai rar perturbă funcţiile mentale şi psihomotorii.

Consumul de alcool le cresc intensitatea şi durata efectelor adverse.

Pot produce efecte paradoxale: coşmaruri (mai ales în prima săptămînă de folosire), anxietate, euforie, insomnie, halucinaţii.

Folosirea cronică poate duce la dependenţă care este încrucişată cu barbituricele, Metaqualona, etanolul. Sindromul de abstinenţă se manifestă prin: deprimare, anxietate, agitaţie, tulburări ale somnului.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Flunitrazepam** (Rohipnon®) se prezintă sub formă de comprimate. Timpul de înjumătăţire este de 12-24 ore. Doza hipnotică orală, la adult este de 1-2 mg/zi.

* **Flurazepam** (Dalmane®, Durapam®) se prezintă sub formă de capsule de 15 mg şi 30 mg, cu administrare orală. Doza hipnotică orală, la adult, este de 15-30 mg/zi. Timpul de înjumătăţire al acestui preparat este de 24-100 ore.

* **Lorazepam** (Ativan®, Alzapam®) se prezintă sub formă de tablete de 0,5; 1 şi 2 mg, cu administrare orală şi sub formă de soluţie conţinând 2,4 mg/ml pentru administrare parenterală. Timpul de înjumătăţire este de 10-18 ore. Doza orală sedativă, la adult este de 1-2 mg x 1(2)/zi, iar doza hipnotică orală este de 2-4 mg/zi.

* **Diazepam** (Diazepam(+), Seduxen®, Valium®) se prezintă sub formă de comprimate de 2 mg şi 10 mg, capsule de 15 mg cu eliberare lentă a subtanţei active şi sub formă de soluţie conţinând 5 mg/ml pentru administrare i.m. sau i.v. (lent, cu multă prudenţă). Doza orală sedativă, la adulţi este de 5 mg x 2/zi. La copiii mici se administrează pe cale orală cîte 1-2 mg x 2/zi, iar la bătrîni 2 mg x 1(2)/zi. Timpul de înjumătăţire este de 50-150 ore.

* **Nitrazepam** (Nitrazepam(+), Mogadon®) se prezintă sub formă de comprimate conţinând 2,5 mg substanţă activă. Are un timp de

Scanned with OKEN Scanner

înjumătăţire de 18-34 ore. Doza hipnotică orală, la adult este de 5-10 mg/zi, iar la copii de 2,5-5 mg/zi.

* **Oxazepam** (Serenol®, Serax®) se prezintă sub formă de tablete de 15 mg şi capsule de 10, 15 şi 30 mg, pentru administrare orală. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 4-10 ore. Doza sedativă orală, la adult este de 15-30 mg x 3(4)/zi.

* **Alprazolam** (Xanax®) se prezintă sub formă de tablete de 0,25; 0,5 şi 1 mg, pentru administrare orală. Pentru efectul sedativ se administrează câte 0,25 (0,5) mg x 2(3)/zi.

* **Triazolam** (Halcion®) se prezintă sub forma de tablete de 0,125 şi 0,25 mg, pentru administrare orală. Pentru efectul hipnotic, doza este de 0,25-0,5 mgx 1/zi.

III. Medicamente anxiolitice cu proprietăţi hipnotice, altele decât barbituricele şi benzodiazepinele

1. Aldehide

Toţi derivaţii acestei grupe au proprietăţi farmacologice şi indicaţii asemănătoare, deoarece în ficat sunt transformaţi în acelaşi metabolit activ, tricloretanolul. Sunt iritante ale tegumentelor şi mucoaselor, impunând administrarea în soluţii cu mucilagiu şi după mese. Folosirea îndelungată determină efecte adverse hepatice, renale, cardiace. Dezvoltă dependenţă. Intoxicaţia acută apare la circa 10 g, tabloul clinic şi tratamentul fiind similar cu cel al barbituricelor.

Cei mai utili sunt Cloralbetaina şi Triclofosul, fiind indicaţi în stări de hiperexcitabilitate, pentru inducerea şi menţinerea somnului. Sunt contraindicate în insuficienţă cardiacă, hepatică, renală, porfirie, tare gastrice.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Clorbetaina** se prezintă sub formă de comprimate. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 4-10 ore. Doza hipnotică orală, la adult este de 870-1000 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

* **Cloral hidrat** (Noctec®, Cloral hidrat®)

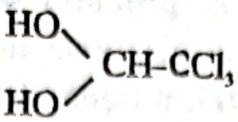


Fig.148. Cloral hidrat

Se prezintă sub formă de capsule de 250 mg sau de 500 mg; de sirop cu 250 mg sau 500 mg/5 ml; de supozitoare administrate intrarectal cu 324 mg, 500 mg, 648 mg. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 4-10 ore. Doza sedativă orală, la adult, este de 250 mg x 3/zi, iar cea hipnotică orală, este de 500-2000 mg/zi.

* **Paraldehida** se prezintă sub formă de comprimate. La adult, doza sedativă orală este de 5-10 mg/zi, iar cea hipnotică de 10-30 mg/zi.

* **Triclofos** (Hipnogal(+)) se prezintă sub formă de sirop. Timpul de înjumătăţire este de 4-10 ore. La adult, doza hipnotică este de 1500 mg/zi.

2. Chinazolone

Metaqualona

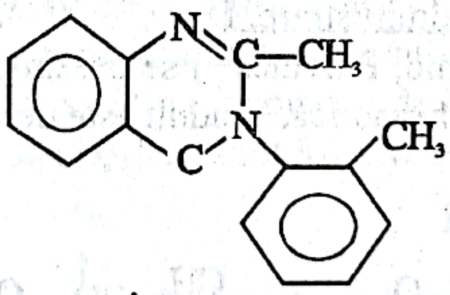


Fig. 149. Metaqualona

Este hipnotic cu acţiune medie, intensifică somnul paradoxal. Este şi anticonvulsivant, antispasmodic, anestezic local, antihistaminic, antitusiv, anxiolitic. Se absoarbe bine digestiv, este metabolizată în ficat şi este inductor enzimatic. Efectele adverse sunt reduse: parestezii, anxietate, tulburări digestive. Doze foarte mari pot da hipertonie, hiperreflexivitate, mioclonie, convulsii. Coma apare la 2,4 g şi moartea la 8 g. Dezvoltă dependenţă. Intreruperea bruscă poate declanşa convulsii de tip grand mal.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Metaqualona** (Sopor®) se prezintă sub formă de comprimate de 400 mg. Timpul de înjumătăţire este de 10-42 ore. La adult, doza sedativă este de 75 mg x 3/zi, iar cea hipnotică 150-300 mg/zi.

3. Carbamaţi

3.1. Etinamatul

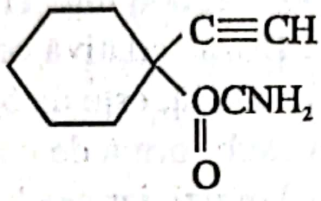


Fig. 150. Etinamat

Are o perioadă de latenţă şi durată de acţiune scurtă şi nu influenţează somnul paradoxal. Efecte adverse apar din partea tubului digestiv. Poate determina şi efecte de tip idiosincrazic. Dezvoltă dependenţă, iar sindromul de abstinenţă este asemănător cu cel al barbituricelor.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Etinamatul** (Valmid, Pulvules®) se prezintă sub formă de capsule de 500 mg. Doza hipnotică, la adult este de 500-1000 mg/zi.

3.2. Meprobamatul

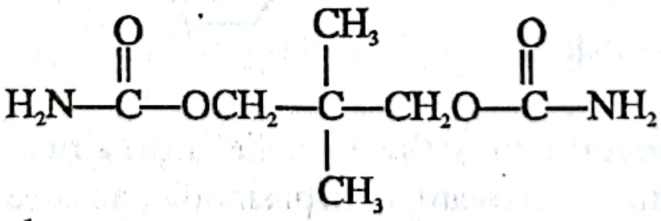


Fig. 151. Meprobamat

Influenţează selectiv SNC, nu produce anestezie, intensifică somnul paradoxal, fără să afecteze faza cu unde lente. Este şi anxiolitic şi anticonvulsivant. Este bine absorbit la nivel digestiv, metabolizat în ficat şi eliminat urinar sub formă glicuronoconjugată sau netransformat.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse:

- hipotensiune arterială;
- reacţii alergice;
- din partea SNC: somnolenţă, ataxie, slăbirea uşoară a performanţelor.

Dezvoltă dependenţă, iar sindromul de abstinenţă se manifestă prin anxietate, insomnie, tremor, halucinaţii, convulsii de tip grand mal.

Intoxicaţia acută survine la 12-14 g, iar manifestările şi tratamentul sunt aceleaşi ca la barbiturice. Este indicat în insomnia bătrînilor, cu eficacitate similară benzodiazepinelor.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Meprobamat** (Miltown) se prezintă sub formă de comprimate de 200, 400 sau 600 mg sau sub formă de capsule de 200 sau 400 mg. Timpul de înjumătăţire este de 6-17 ore. La adult, doza sedativă orală este de 400 mg x 3/zi, iar cea hipnotică de 800 mg/zi.

4. Ureide aciclice

Carbromalul şi **Bromizovalul** sunt hipnotice cu acţiune scurtă şi au un indice terapeutic mic. Sunt şi anticonvulsivante. Prin eliberarea ionului de brom pot da fenomene de bromism (depresie, iritabilitate, erupţii cutanate), dacă sunt folosite în doze excesive.

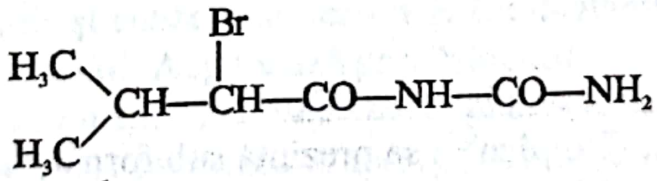


Fig. 152. Bromizoval

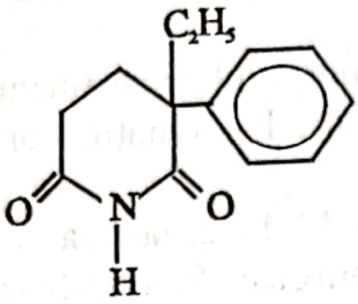
Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Bromizoval** (Bromoval®) se prezintă sub formă de comprimate de 300 mg. Timpul de înjumătăţire este de 4-5 ore. La adult, doza sedativă orală este de 300 mg x 3/zi, iar cea hipnotică este de 900 mg/zi.

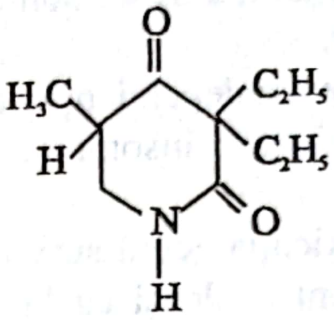
Scanned with OKEN Scanner

5. Piperidindione

Prin structură şi proprietăţi farmacologice sunt foarte asemănătoare cu barbituricele.



Glutetimida



Metiprilona

Fig. 153. Piperidindione

Glutetimida, ca hipnotic, nu dă fenomene reziduale. Este şi anticonvulsivant şi anticolinergic. Se absoarbe bine la nivel digestiv datorită marii solubilităţi, ajunge repede în creier şi apoi se distribuie ca Tiopentalul. Este metabolizat în ficat şi eliminat urinar. Trece bariera placentară, apare în secreţia lactată şi biliară, realizând un ciclu etero-hepatic. Este un inductor enzimatic pentru vitamina D_3, Warfarină şi barbiturice. Efectele adverse sunt rare. Intoxicaţia acută survine la doza de 5 g cu un tablou şi tratament asemănător barbituricelor. Dezvoltă toleranţă şi dependenţă.

Metiprilona este asemănătoare Glutetimidei, dar reduce somnul paradoxal.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Glutetimida** (Doriden®) se prezintă sub formă de comprimate de 250 şi 500 mg. Timpul de înjumătăţire este de 5-22 ore. La adult, doza sedativă orală este de 125-250 mg/zi, iar cea hipnotică de 250-500 mg/zi.
* **Metiprilona** (Noludar®) se prezintă sub formă de comprimate de 200 mg sau capsule de 300 mg. La adult, doza sedativă orală este de 50-100 mg/zi, iar cea hipnotică de 200-400 mg/zi.

6. Alte hipnotice şi sedative

6.1. Etclorvinolul are perioada de latenţă şi durată de acţiune scurtă. Este şi anticonvulsivant şi miorelaxant. Reacţiile adverse

Scanned with OKEN Scanner

sunt reduse. După administrarea i.v. poate surveni edem pulmonar. Intoxicaţia acută şi moartea survin la 10-20 g; tratamentul este asemănător celui din intoxicaţia cu barbiturice. Sindromul de abstinenţă se aseamănă cu delirium tremens sau cu o reacţie schizofrenică.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Etclorvinolul** (Placidyl) se prezintă sub formă de capsule de 200, 500 şi 750 mg. Timpul de înjumătăţire este de 10-25 ore. La adult, doza sedativă orală este de 100-250 mg/zi, iar cea hipnotică de 500-1000 mg/zi.

6.2. L-Triptofanul este un aminoacid esenţial, precursor al serotoninei, se găseşte în carne, peşte. Ca hipnotic, reduce perioada de latenţă şi dă un somn asemănător celui fiziologic, probabil prin acumularea de serotonină. Eficacitatea ar fi justificată de faptul că în mecanismul de producere a somnului ar fi implicaţi şi neuroni serotoninergici. La adult, doza hipnotică orală este de 1000-5000 mg/zi.

6.3. Antihistaminicele ca Prometazina, Doxilamina, Pirilamina, singure sau asociate cu Metaqualona, adesea sunt folosite ca hipnotice.

6.4. Sărurile de brom produc sedare prin influenţarea în special a funcţiilor motorii şi senzoriale corticale. La doze mari dau somnolenţă şi induc somnul. Acţionează prin înlocuirea clorului din lichidul extracelular, cu răsunet asupra celulei nervoase. Un tratament prelungit cu bromuri favorizează apariţia fenomenului de bromism (tulburări digestive, coriză, conjuctivită, erupţii cutanate, foliculită bromică). Administrarea de clorură de sodiu, 5-10 g, grăbeşte eliminarea bromurilor. Se folosesc sub formă de săruri de sodiu, potasiu, amoniu, calciu, singure sau în asociaţii (polibromură). Bromurile sunt folosite mai mult ca sedative psihomotorii.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Bromurile** (Bromura de calciu, de exemplu) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă condiţionată în fiole cu 1 g/10 ml. Se administrează i.v. lent. La adult, doza sedativă este de 1-2 g/zi.

IV. Sedative de origine vegetală. Deşi cu efecte slabe, se folosesc o serie de droguri vegetale (*Crategus Oxyakantha, Passiflora incarnata, Valeriana officinalis*) care conţin principii active cu rol sedativ. Se folosesc sub formă de tincturi şi extracte, ca atare sau asociate în diverse reţete magistrale, în scop sedativ, antispastic.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Extraveral®** este extract uscat de valeriană, Crategus şi fenobarbital. Se prezintă sub formă de comprimate. Se administrează 1-2 comprimate x 2(3)/zi.
* **Sedinstant®** este extract de valeriană, Crategus, humulus, Tilia, dracocephalum. Se prezintă sub formă de granule. Se administrează 1/2-1 linguriţă granule x 2(4)/zi.
* Produs "Plafar": ceaiuri sedative.

V. Noi medicamente anxiolitice

Deşi benzodiazepinele continuă să fie medicamente de elecţie în tratamentul anxietăţii, efectele lor farmacologice includ sedarea, somnolenţa şi depresia SNC sinergic cu alte medicamente, în special alcoolul. Ar fi de dorit utilizarea unor medicamente anxiolitice, la care aceste efecte să fie mult mai reduse.

În prezent se află sub cercetare alte diferite medicamente, nebenzodiazepine, incluzând Tracazolat de pirazolopiridină, Buspirona (derivat de piperazinil pirimidină) şi unele triazolopyridazine. Aceste medicamente potenţează minim efectele alcoolului.

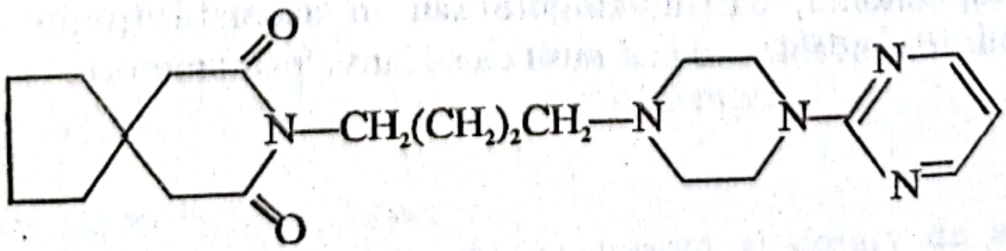


Fig. 154. Buspirona

Buspirona pare să fie "anxioselectivă" prin aceea că ameliorează anxietatea, dar prezintă efecte minime sedative şi de relaxare musculară. Buspirona nu-şi exercită efectele prin intermediul complexului receptor GABA-A - benzodiazepine - canal de clor, dar interacţionează cu receptorii 5-HT_{1A}. Medicamentul este metabolizat de enzime hepatice la 1-(2-pirimidinil)piperazină, care prezintă, de asemenea, efecte anxiolitice. După primul pasj hepatic, Buspirona este puternic metabolizată.

Indicaţii: - stările de anxietate cronică.

Efecte adverse:

- somnolenţă;
- stări confuzionale.

Se recomandă evitarea consumului de alcool în timpul tratamentului.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Buspirona** (BuSpar®) se prezintă sub formă de tablete de 5 şi 10 mg, cu administrare orală.

MEDICAŢIA STĂRILOR DE AGITAŢIE

Există substanţe active care se folosesc în stările de hiperexcitabilitate psihomotorie şi senzitivă intense, cu manifestări zgomotoase, determinate de diferite stări patologice ale SNC. Ele readuc la normal tonusul SNC.

1. **Clometiazolul**: este sedativ şi miorelaxant, utilizat în stări de agitaţie din delirium tremens şi scleroza cerebrală, ca şi în insomnia alcoolicilor. Se administrează per os (5-8 g/zi) sau i.v. La doze mari poate deprima respiraţia.

Scanned with OKEN Scanner

2. Diazepamul este anxiolitic, anticonvulsivant, miorelaxant.
Indicaţii:
- delirium tremens;
- agitaţia stărilor maniacale;
- sindrom de abstinenţă la alcoolici;
- tetanos;
- status epilepticus.

Administrare: i.v. lent sau i.m., 2-10 mg, sau în perfuzie în status epilepticus (100-200 mg/zi).

3. Scopolamina este parasimpaticolitic care la doze terapeutice produce somnolenţă, euforie, amnezie, astenie, somn fără vise (reduce faza paradoxală a somnului).

Indicaţii (singur sau asociat cu fenobarbital).
- stări de agitaţie motorie;
- stări convulsive;
- delirium tremens;
- eclampsie;
- parkinsonism;
- rău de mişcare;
- medicaţie preanestezică.

Preparate. Mod de administrare. Doze.
* **Lauronil**$^{(+)}$ se găseşte sub formă de comprimate conţinând scopolamină bromhidrică 0,6 mg şi fenobarbital 100 mg. Se administrează oral cîte 1 comprimat x 3/zi sau 1-2 comprimate înaintea anesteziei generale (când este folosită ca medicaţie preanestezică).

4. Neurolepticele sunt indicate în agitaţia maniacală (date suplimentare sunt prezentate în capitolul "Psihotrope").

5. Sulfatul de magneziu, administrat parenteral este un deprimant motor central, relaxează musculatura netedă, scade presiunea arterială (prin deprimare centrală, ganglionară şi directă), suprimă unele aritmii.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

- encefalopatii hipertensive;
- convulsii, tetanus;
- eclampsie.

Reacţii adverse:

- congestia feţei;
- hipotensiune arterială;
- deprimarea respiratorie;
- paralizie musculară.

La apariţia reacţiilor adverse se administrează imediat cloru-ra de calciu.

Prezentare. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub forme de soluţie injectabilă, în fiole de 10 ml, cu 2 g sulfat de magneziu. Se administrează i.m. sau i.v. lent, 1-3 fiole/zi.

Scanned with OKEN Scanner

ANTICONVULSIVANTE

Anticonvulsivantele sunt medicamente utilizate în tratamentul simptomatic al epilepsiilor şi al convulsiilor de altă natură. Ele au o selectivitate relativ ridicată, urcând pragul convulsivant fără a scădea excitabilitatea motorie.

Convulsiile sunt contracţii musculare generalizate, paroxistice şi involuntare.

Etiologia lor e reprezentată de:

- leziuni ale SNC;
- medicamente;
- substanţe toxice;
- tulburări metabolice etc.

Convulsiile alcătuiesc un grup de boli cronice ale SNC, caracterizate în general prin apariţia bruscă a manifestărilor patologice în crize, separate de intervale în care bolnavul apare deseori normal, din punct de vedere fizic şi psihic.

În aceste boli există unul sau mai multe focare neuronale, cu activitate anormală, generate de:

a. leziuni organice, biochimice, toxice etc. (epilepsii secundare);

b. tulburări biochimice nedecelabile la ora actuală sau determinate de conexiuni sinaptice anormale (epilepsii esenţiale).

Neuronii acestor focare pot desfăşura pentru un timp o activitate normală, dar, sub influenţa a numeroşi factori, pot trece la o activitate de tip paroxistic şi hipersincron. Descărcările neuronilor din focar antrenează rapid într-o activitate de acelaşi tip numai o parte sau chiar totalitatea SNC.

Clinic, se observă tulburări ale conştienţei senzoriale, motorii şi ale tonusului muscular.

EEG arată existenţa unei hipersincronizări parţiale (crize parţiale) sau pe întreaga scoarţă (crize generalizate).

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea OMS simplificată şi particularităţi ale epilepsiilor

A. Epilepsii generalizate

A.I. Epilepsii generalizate primar (fără leziuni organice decelabile):

1. Convulsive:

1.1. Epilepsia mioclonică juvenilă:

- apare între 10-20 ani;
- are ca etiologie un defect metabolic ereditar;
- se manifestă prin mişcări mioclonice ale braţelor, simetrice şi sincrone, crize primar generalizate, crize astatice, absenţe.

1.2. Crize tonico-clonice majore (Grand mal):

- pierderea conştienţei;
- convulsii generalizate, iniţial tonice, apoi clonice.

2. Neconvulsive:

- absenţe (Petit mal);
- suprimarea totală sau parţială a conştienţei;
- EEG: complexe vârf-undă de 3 cicli/secundă, bilateral sincrone, generalizate.

A.II. Epilepsii generalizate secundar:

Au ca substrat o suferinţă cerebrală organică şi ca punct de plecare un focar decelabil EEG.

1. Spasmul infantil

- caracteristic copilului mic, între 4-7 luni;
- mişcarea de flexie a musculaturii axiale;
- crizele apar în serie (uneori cu peste 100 episoade într-o serie).

2. Epilepsia mioclonică astatică (sindromul Lennox-Gestand):

- apare la copiii mici;
- se caracterizează prin pierderea conştienţei cu creşterea sau pierderea bruscă a tonusului muscular.

B. Epilepsii parţiale

1. Cu simptomatologie elementară:

Scanned with OKEN Scanner

1.1. focală motorie;
1.2. focală senzorială;
1.3. focală vegetativă.

Simptomatologia elementară a acestor epilepsii parţiale:
- conştienţa este păstrată;
- crizele au, de obicei, durată scurtă;
- leziunea cerebrală este delimitată.

2. Cu simptomatologie complexă

2.1. Epilepsia psihomotoare (crize de lob temporal):
- crize focale cu simptome psihice, psihosenzoriale, sau psihomotoare.

3. Cu generalizare secundară

C. Alte tipuri de epilepsii

Scopul terapiei:

a. suprimarea crizelor;
b. normalizarea EEG;
c. asigurarea unei dezvoltări psihice normale sau cât mai aproape de normal a copilului epileptic;
d. corectarea tulburărilor psihice acolo unde sunt prezente (punct cu prioritate, deoarece starea psihică hotărăşte în mai mare măsură decât crizele, posibilităţile de integrare a bolnavului în activitatea socială).

Tratamentul trebuie urmat, în majoritatea cazurilor, toată viaţa. De aceea, e nevoie de medicamente cu indice terapeutic (IT) mare. Cu excepţia benzodiazepinelor, anticonvulsivantele actuale au un IT mic. În funcţie de terapia administrată, bolnavul trebuie examinat periodic, clinic şi paraclinic (EEG, examen hematologic, probe hepatice, urină).

Terapia se începe cu doze progresive, până la obţinerea ameliorării maxime posibile. Cel mai bun mod de a urmări eficacitatea bună a tratamentului şi de a stabili corect dozele, este urmărirea nivelului sanguin de anticonvulsivant.

Dacă se schimbă medicaţia, se scad progresiv dozele medicaţiei care a fost folosită, în timp ce se începe şi se cresc progresiv dozele noii medicaţii.

Scanned with OKEN Scanner

Ca orice administrare cronică a unui inhibitor al SNC, oprirea bruscă a medicaţiei poate declanşa un sindrom de abstinenţă. Fenomenele de dezinhibare precipită crizele sau chiar determină instalarea stării de rău epileptic (status epilepticus), stare în care crizele se succed în ritm rapid.încazul crizelor generalizate, bolnavul nu-şi mai recapătă conştienţa între crize. Starea de rău epileptic în cazul crizelor convulsive, este o mare urgenţă. Indiferent de tipul epilepsiei, în starea de rău epileptic tratamentul se face cu benzodiazepine i.v.: Clonazepam 1-4 mg; Diazepam 5-20 mg, administrat i.v. lent. Dacă crizele revin, dozele se pot repeta sau se administrează o perfuzie cu Diazepam.

În status-ul grand mal, după benzodiazepine, a căror acţiune este de scurtă durată, se administrează 10-15 mg/kgc, Fenitoin, foarte lent, i.v., Fenobarbital 2-4 mg/kgc, i.m.

Dintre anticonvulsivante, barbituricele, Fenilacetilureea, Oxazolidindionele şi Succinimidele au ca element comun un inel heterociclic cu o serie de substituienţi (la Fenilacetiluree inelul este deschis). Alte antiepileptice importante sunt: Carbamazepina, Acidul valproic şi benzodiazepinele.

Farmacocinetică

Deşi cei mai mulţi dintre aceşti compuşi sunt numai moderat solubili, absorbţia este în mod obişnuit bună, reprezentând 80-100 % din nivelele atinse în circulaţie. Biodisponibilitatea este o problemă în ceea ce priveşte Fenitoinul, la care atât proporţia, cât şi extinderea absorbţiei este puternic dependentă de forma de condiţionare.

Cu excepţia Fenitoinului, benzodiazepinelor şi Acidului valproic, anticonvulsivantele nu sunt puternic legate de proteinele plasmatice. Numai Fenitoinul, benzodiazepinele şi Acidul valproic sunt capabile să dislocuiască alte medicamente puternic legate de proteinele plasmatice, tot astfel cum, aceste medicamente pot dislocui alte anticonvulsivante. O creştere a proporţiei medicamentului liber nu schimbă concentraţiile fracţiilor libere, dar reduce concentraţiile totale ale medicamentului şi pot determina clinicianul să crească doza; această creştere a dozei poate să ducă la o creştere a nivelelor fracţiilor libere ale medicamentului şi la o posibilă toxicitate. Valproatul de sodiu este unicul la care fracţia medicamentului

Scanned with OKEN Scanner

legat este o funcţie a concentraţiei, atât pentru medicament, cât şi pntru acizii graşi liberi în plasmă.

Anticonvulsivantele sunt metabolizate în primul rând, prin mecanisme hepatice. Multe dintre ele, cum ar fi Primidona şi benzodiazepinele sunt transformate în metaboliţi activi, care, de asemenea, sunt metabolizaţi în ficat. Capacitatea intrinsecă a ficatului de a metaboliza anticonvulsivantele, este în general scăzută şi, cu excepţia Fenitoinului, independentă de concentraţie. Aceste medicamente sunt în mod preponderent distribuite în apa totală a organismului. Clearance-ul plasmatic este relativ lent; multe anticonvulsivante au acţiune medie sau lungă. Pentru cele mai multe, timpul de înjumătăţire este, în mod obişnuit, de peste 12 ore. Clearance-ul intrinsec al anticonvulsivantelor este sensibil atât pentru aceste medicamente, cât şi pentru altele. Fenobarbitalul şi Carbamazepina sunt inductori puternici ai activităţii enzimelor microsomale hepatice.

Clasificarea medicamentelor anticonvulsivante

1. Barbiturice şi substanţe înrudite:
* Fenobarbital (Luminal Sodium®);
* Primidon (Primidone®, Mysoline®);
2. Hidantoinele
* Fenitoin (Phenytoin®, Dilantin®, Fenitoin(+));
* Mefenitoin (Mesantoin®);
* Ethotoin (Peganone®);
* Fenacemida (Phenurone®);
3. Compuşi triciclici
* Carbamazepina (Tegretol®, Finlepsin®);
4. Succinimidele
* Ethosuximida (Zarontin®, Suxilep®);
* Fensuximida (Milontin®);
* Methsuximida (Celontin®);
5. Acizi carboxilici
* Acid valproic (Depakene®);
* Valproatul de sodiu ;

Scanned with OKEN Scanner

6. Oxazolidindione
* Trimethadiona (Tridione®);
* Paramethadiona;
* Dimethadiona;
7. Benzodiazepinele
* Diazepam (Valium®);
* Lorazepam (Ativan®);
* Clonazepam (Klonopin®, Rivotril®);
* Nitrazepam (Mogadon®);
* Clorazepat-dipotasic (Tranxene®);
8. Inhibitori de anhidrază carbonică
* Acetazolamida (Diamox®);
* Sulthiam;
9. Bromurile

1. Barbituricele

* **Fenobarbitalul** are efect anticonvulsivant la doze care nu provoacă, de obicei sedare prea puternică.

Doza uzuală este de 0,1-0,2 g/zi, cu administrare orală, iar la nevoie, 0,2 g x 3/zi.

Timpul de înjumătăţire este de 50-150 ore.

Cu timpul apare toleranţă la efectele sedative, dar nu şi la cele anticonvulsivante.

Efecte adverse: somnolenţă, iritabilitate, iar la copii, hipermotilitate şi scăderea capacităţii de învăţare.

Indicaţii:
- epilepsia grand mal primară şi secundară;
- epilepsii parţiale cu simptomatologia elementară;
- epilepsia mioclonică juvenilă.

Contraindicaţii:
- porfinurii;
- copii agitaţi;
- scăderea capacităţii de concentrare a copilului.

Scanned with OKEN Scanner

* **Primidonul** este metabolizat în fenobarbital şi fenil-etil-valin-diamidă.

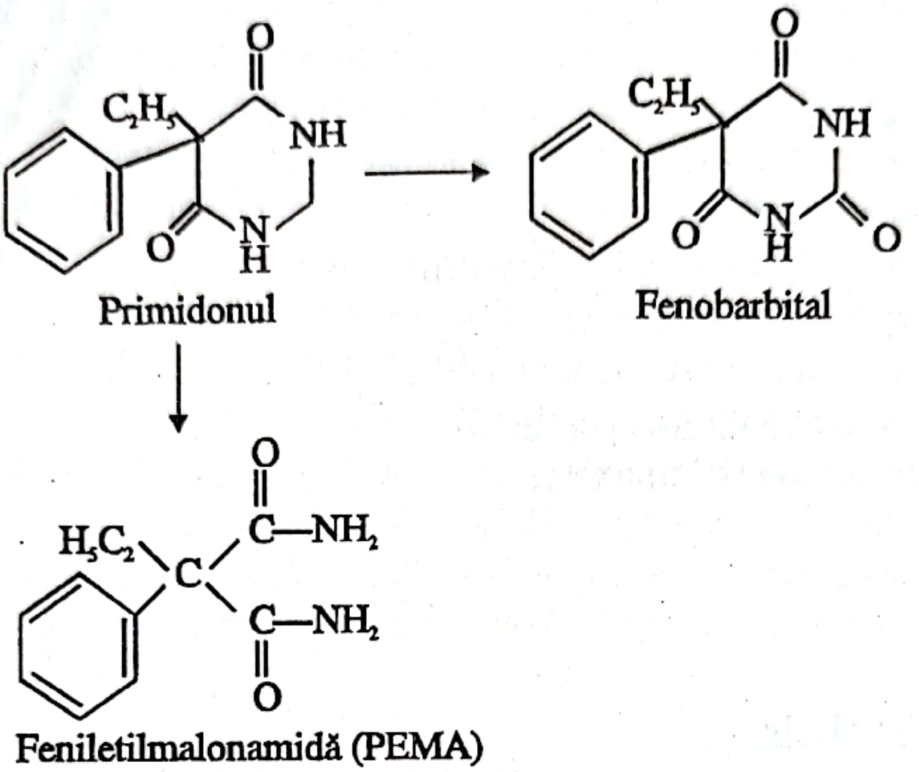


Fig. 155. Primidonul şi metaboliţii săi

Indicaţiile şi contraindicaţiile sunt aceleaşi cu cele ale Fenobarbitalului.

Doze: se începe cu doze de 1-2 mg/kgc/zi, ajungându-se la 12-20 mg/zi.

Uneori e mai bine tolerat ca Fenobarbitalul.

2. Hidantoinele

* **Fenitoinul** este cel mai vechi medicament antiepileptic, fără proprietăţi sedative, introdus în terapie în 1938. A fost cunoscut zeci de ani sub numele de Difenilhidantoin (DPH).

Structură chimică:

Fenitoinul este o hidantoină substituită cu o grupare difenilică. O substituire cu un grup alchil în poziţia 5 îi dă proprietăţi sedative:

Scanned with OKEN Scanner

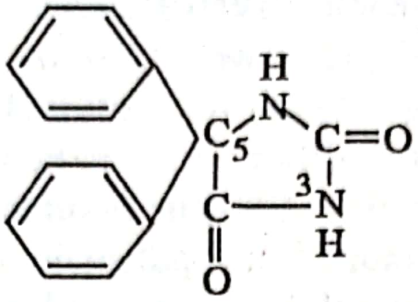


Fig. 156. Fenitoin

Mecanism de acţiune:

Fenitoinul afectează conductanţa ionică, potenţialele membranare şi concentraţiile aminoacizilor şi neurotransmiţătorilor norepinefrină, acetilcholină şi GABA. Fenitoinul blochează potenţialul posttetanic şi se presupune că acest efect stă la baza acţiunii sale inhibitorii asupra dezvoltării şi "împrăştierii" descărcărilor epileptiforme, probabil prin creşterea potenţialelor membranare şi suprimarea activităţii explozive şi a "aprinderilor" repetitive.

Unele studii indică faptul că Fenitoinul suprimă potenţialele de acţiune repetitive, în parte prin blocarea canalelor de sodiu şi scăderea influxului de sodiu, similar cu mecanismele observate la anestezicele locale şi tetrodotoxina. Totuşi, aceste efecte sunt observate numai la concentraţii înalte şi nu pot fi corelate cu dozele terapeutice ale Fenitoinului.În plus, în mod paradoxal Fenitoinul determină excitaţie în unele zone neuronale ale SNC. Scăderea permeabilităţii pentru ionii de calciu, cu inhibarea influxului calcic prin membrana celulară, poate explica capacitatea Fenitoinului de a inhiba o serie de procese secretorii induse de calciu, incluzând eliberarea hormonilor şi neurotransmiţătorilor.

La concentraţii înalte, Fenitoinul inhibă de asemenea, eliberarea serotoninei şi a noreprinefrinei, favorizează captarea dopaminei şi inhibă activitatea monoaminooxidazei. Medicamentul interacţionează cu lipidele membranare; această legătură ar favoriza stabilizarea membranei. Semnificaţia acestor acţiuni biochimice şi a relaţiilor lor cu activitatea Fenitoinului sunt neclare.

Studii recente demonstrează clar că Fenitoinul poate influenţa inhibarea mediată de GABA prin efecte indirecte. Medicamentul pare să scadă captarea GABA, induce proliferarea receptorilor GABA, suprimă eliberarea neurotransmiţătorilor aminoacidici exci-

Scanned with OKEN Scanner

tatori, creşte scindarea acetilcholinei şi creşte funcţia Na^+,K^+-ATP-azei gliale; el poate antagoniza acidul glutamic.

Mecanismul de acţiune al Fenitoinului implică probabil o combinare a acţiunilor la diferite nivele. Se observă că, la concentraţii terapeutice, acţiunile majore ale Fenitoinului sunt de scădere a neurotransmisiei excitatorii şi de potenţare a inhibării mediate de GABA. DE50 a Fenitoinului împotriva electroşocului maximal la şoareci este de 9,5 mg/kg. Fenitoinul nu acţionează împotriva convulsiilor provocate cu Pentilentetrazol.

Farmacocinetică:

Fenitoinul se absoarbe la nivelul jejunului şi este metabolizat în ficat.

Indicaţii:

- crize grand mal primare şi secundare;
- crize parţiale simple şi complexe.

Efecte adverse:

- greţuri, diplopie, nistagmus, tremurături, ataxie, cefalee, apatie;
- în cazuri cu leziuni cerebrale organice determină hiperkinezii, simptome coreo-atetozice, creşterea frecvenţei crizelor;
- hiperplazie gingivală;
- hirsutism la femei şi copii (prin modificarea metabolizării hormonilor);
- formare de cheloizi;
- rar determină inhibiţii medulare, leziuni hepatice, leziuni cerebrale;
- manifestări alergice cum ar fi exanteme şi adenopatii limfatice (se impune oprirea administrării; în celelalte cazuri se procedează la scăderea dozei).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Fenitoinul** (Dilantin®, Fenitoin®) se administrează la adult în doze de 5 mg/kgc, pe cale orală, în doză unică sau în doze parţiale.

Nivelele sanguine terapeutice sunt atinse în 7-10 zile. La copiii cu greutate sub 30 kg, doza este de 10 mg/kgc, cu administra-

Scanned with OKEN Scanner

re pe cale orală, în 3 prize. Pe cale injectabilă se administrează numai i.v.

La adult, doza de 10 mg/kgc administrată i.v., foarte lent, în 5-10 minute, atinge imediat nivelul terapeutic.

Se prezintă sub formă de capsule de 30 şi 100 mg suspensie de uz intern, conţinând 125 mg/5 ml şi sub formă de soluţie conţinând 50 ml, pentru administrare i.v.

* **Mefenitoinul** (Mesantoin®) are un grup metil în poziţia 3 a inelului heterociclic, iar un grup fenil din poziţia 5 este înlocuit cu un grup etil.

* **Ethotoinul** (Peganone®) are un grup etil în poziţia 3 a nucleului heterociclic şi numai un grup fenil în poziţia 5.

DE_{50} la şoareci, împotriva electroşocului maximal este:

- la Mefenitoin = 61 mg/kgc;
- la Ethotoin = 86 mg/kgc.

DE_{50} faţă de convulsiile provocate cu Pentilentetrazol este:

- la Mefenitoin = 30 mg/kgc;
- la Ethotoin = 48 mg/kgc.

Mefenitoinul şi Ethotoinul par să fie mai eficiente faţă de convulsiile tonico-clonice generalizate şi faţă de epilepsiile parţiale. Incidenţa unor reacţii adverse severe, ca: dermatite, agranulocitoze, hepatite este mai mare la Mefenitoin decât la Fenitoin.

Ethotoinul poate fi recomandat la pacienţii cu hipersensibilitate la Fenitoin, dar sunt necesare doze mari.

Efectele adverse sunt în general mai puţin severe, decât cele determinate de Fenitoin.

Mefenitoinul este metabolizat la 5,5-etil-fenil-hidantoin, prin demetilare. Acest metabolit, (Nirvanol), contribuie cel mai mult la activitatea antiepileptică după administrarea de Mefenitoin. Atât Mefenitoinul, cât şi Nirvanolul sunt hidroxilate şi apoi supuse conjugării şi excretate.

Nivelele sanguine terapeutice ale Nirvanolului sunt cuprinse între 25-40 g/ml, iar ale Mefenitoinului sunt cuprinse între 5-16 g/ml.

Scanned with OKEN Scanner

* **Fenacemid-ul** (Phenurone®) este similar cu Fenitoinul de care diferă prin faptul că prezintă numai un grup fenil la C5 şi nucleul heterociclic a fost deschis. Este o fenilacetiluree.

Fenacemid-ul este un medicament toxic, folosit în ultimă instanţă în tratamentul epilepsiilor parţiale refractare. Mecanismul de acţiune este necunoscut. Este activ atât împotriva electroşocului maximal, cât şi împotriva convulsiilor pentilentetrazolice. El este bine absorbit şi complet metabolizat. Relaţia între nivelele sanguine şi efect este necunoscută.

Efectele dependente de doză includ:

- modificări de comportament, psihoze şi reacţii depresive;
- reacţii de natură idiosincratică, incluzând hepatite, nefrite şi anemii aplastice care par să fie mai frecvente decât la alte medicamente anticonvulsivante.

3. Compuşii triciclici

* **Carbamazepina** (Tegretol®)

Strâns înrudită cu Imipramina şi alte antidepresive, Carbamazepina (Tegretol®) este un compus triciclic, eficient în tratamentul stărilor depresive bipolare. Carbamazepina a fost iniţial produsă pentru tratamentul nevralgiei trigeminale, dar ulterior s-a dovedit utilă şi în tratamentul epilepsiilor.

Structura chimică a Carbamazepinei este următoarea:

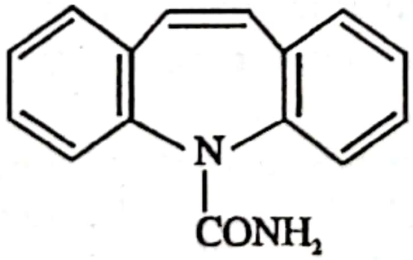


Fig. 157. Carbamazepina

Carbamazepina are multe similarităţi structurale cu Fenitoinul. Ureida (-N-CO-NH_2) prezentă în nucleul heterociclic al celor mai multe anticonvulsivante este, de asemenea, prezentă în structura Carbamazepinei. Studii ale structurii tridimensionale indică cert

Scanned with OKEN Scanner

că acest medicament este similar în structura sa spaţială cu structura spaţială a Fenitoinului.

Mecanismul de acţiune al Carbamazepinei este necunoscut. Ca şi Fenitoinul, Carbamazepina acţionează împotriva convulsiilor provocate de electroşocul maximal.

Studii efectuate asupra permeabilităţii membranare, au demonstrat că acest medicament:

- scade conductanţa ionilor de Na^+ şi, într-un grad mai mic, conductanţa ionilor de K^+. Spre deosebire de Fenitoin, însă, Carbamazepina nu are un efect semnificativ pe potenţialul posttetanic;
- inhibă, de asemenea, captarea şi eliberarea noreprinefrinei din sinaptosomii neuronilor cerebrali, dar nu influenţează captarea GABA în zonele SNC, sugerând că acţiunea ei este probabil independentă de sistemul GABA-ergic.

DE_{50} împotriva electroşocului maximal la şoareci este de 9 mg/kgc. Nu este activă împotriva convulsiilor provocate de pentilentetrazol.

Doza uzuală este de 10-20 mg/kgc, în 2-3 prize. Se începe cu 100 mg şi se creşte doza cu câte 100 mg/zi. Nivelul plasmatic terapeutic se atinge în 10 zile.

Indicaţii:

- epilepsii grand mal primare şi secundare;
- epilepsii parţiale simple şi complexe.

Efecte adverse: somnolenţă, diplopie, ameţeală, ataxie, efecte idiosincrazice (rash, icter, edeme, anemie).

Scanned with OKEN Scanner

4. Succinimidele

* Ethosuximida

Are o acţiune foarte redusă împotriva electroşocului maximal, dar o remarcabilă eficienţă împotriva convulsiilor provocate de Pentilentetrazol. A fost introdusă ca un "medicament pur" indicat în petit mal. Rămâne medicamentul de "primă alegere" împotriva absenţelor epileptice, datorită hepatotoxicităţii idiosincratice a medicamentului alternativ, (Acidul valproic).

Prezintă următoarea structură chimică:

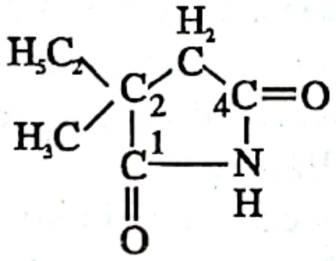


Fig. 158. Ethosuximida

Mecanismul de acţiune nu elucidat în întregime.

Ethosuximida inhibă Na^+, K^+-ATP-aza, deprimă metabolismul cerebral şi inhibă GABA-transaminaza. Totuşi, nici unul dintre aceste efecte nu se observă la concentraţii terapeutice. Ethosuximida nu inhibă influxul calcic în ţesutul nervos stimulat prin electroşoc maximal.

Adăugarea unui grup fenil, care creşte lipofilicitatea, determină o creştere a acţiunii anti-electroşoc maximal.

Alte studii arată că Ethosuximida poate stimula eliberarea GABA, dar ea nu poate creşte nivelele cerebrale GABA. Cele mai multe date susţin că mecanismul de acţiune nu este legat de influenţarea neurotransmisiei mediate de GABA.

Nivelele terapeutice (60-100 g/ml) pot fi atinse la adult cu doze de 750-1500 mg/doză.

Doza uzuală este de 20-40 mg/kgc, în 3 prize, administrată în timpul meselor, pentru a evita efectele dispeptice.

Nu are contraindicaţii.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse constau în alterări psihice şi efecte idiosincrazice periculoase, care se manifestă iniţial cu rash şi trombocitopenie.

* **Methsuximida** şi **Fensuximida** au fost cercetate şi fabricate înaintea Ethosuximidei. Methsuximida este mai toxică, iar Fensuximida mai puţin eficientă decât Ethosuximida. Se pare că, Methsuximida ar avea efecte şi împotriva epilepsiilor parţiale.

Ambii compuşi sunt utili împotriva electroşocului maximal. Metabolitul demetilat al Methsuximidei are un timp de înjumătăţire de 25 ore sau mai mult şi exercită efecte anticonvulsivante majore.

5. Acizii carboxilici

* **Acidul valproic** şi **Valproatul de sodiu** au fost produşi în Franţa, în 1969.

Structură chimică:

Acidul valproic este un acid din seria acizilor carboxilici care au proprietăţi antiepileptice. Această acţiune pare legată de lanţul format din 5-8 atomi de carbon:

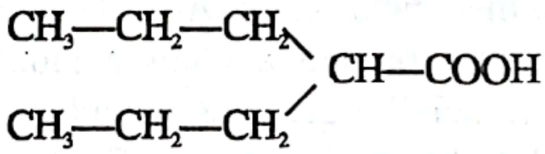


Fig. 159. Acid valproic

Ramificarea sau nesaturarea nu alterează semnificativ acţiunea medicamentului, dar, îi pot creşte lipofilicitatea, prin aceasta crescând durata lui de acţiune. Amidele şi esterii acidului valproic sunt de asemenea agenţi anticonvulsivanţi activi.

Mecanism de acţiune

Este activ împotriva electroşocului maximal şi al convulsiilor provocate de pentilentetrazol (DE50 fiind egală cu 272 mg/kgc şi, respectiv, 149 mg/kgc, la şoareci). El are un efect minim sau nul pe conductanţa ionilor de sodiu, dar la concentraţii înalte, creşte

Scanned with OKEN Scanner

conductanţa pentru ionii de potasiu. Unele studii au arătat o creştere a nivelelor GABA în creier, după administrarea Acidului valproic, deşi mecanismul prin care se produce aceasta rămâne neclar. S-ar părea că acest medicament ar avea un efect mai mare pe inhibarea GABA-transaminazei (GABA-T), decât pe facilitarea acţiunii glutamic-acid-decarboxilazei (GAD). La concentraţii foarte mari, Acidul valproic inhibă GABA-T în creier, astfel crescând nivelele GABA prin blocarea conversiei GABA la semialdehidă succinică. Totuşi, la doze relativ mai scăzute de acid valproic, necesare pentru a aboli convulsiile la pentilentetrazol, nivelele cerebrale GABA rămân nemodificate. Foarte mulţi cercetători susţin că modificările cerebrale în GABA nu constituie o acţiune directă a Acidului valproic, ci o acţiune a unui metabolit activ al acestuia.

Unii autori au sugerat că Acidul valproic potenţează răspunsurile GABA postsinaptice. Totuşi, aceste date nu au fost validate la concentraţii terapeutice şi la un pH fiziologic.

La concentraţii înalte, Acidul valproic creşte conductanţa membranară pentru ionii de potasiu. Concentraţiile scăzute de Acid valproic tind să hiperpolarizeze potenţialele membranare. Aceste date au condus la speculaţia că Acidul valproic îşi exercită acţiunea prin efect direct pe canalele de potasiu membranare.

Alte sugestii consideră mecanismul de acţiune legat de proprietăţile acide ale medicamentului. Acidul valproic ar determina o schimbare a întregului organism către acidoză metabolică, prin stimularea ß-oxidării acizilor graşi, rezultând o creştere în circulaţie a ketonelor corpului. Aceste ketone pot fi utilizate pentru a creşte glicogenul cerebral, care ar putea proteja împotriva convulsiilor.

Doze: - la copiii mici, 20-40 mg/kgc, în 4 prize;

- la copiii cu petit mal şi adulţi, se începe cu 150 mg şi se creşte doza în 7 zile până la 300 mg x 3/zi. La nevoie se poate ajunge până la 600 mg x 3/zi.

Indicaţii:

- grand mal primar şi secundar;
- epilepsii parţiale cu simptomatologie elementară şi complexă;
- terapie de elecţie în epilepsia mioclonică juvenilă;
- petit mal.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii: leziuni hepatice.

Efecte adverse: tulburări gastrice, pierdere trecătoare a părului, rar, necroze hepatice fatale.

6. Oxazolidindionele

*** Trimethadiona** (Tridione®) a fost prima oxazolidindiona introdusă ca anticonvulsivant, în 1945 şi rămâne medicamentul de elecţie în absenţele epileptice, până la introducerea succinimidelor în 1950.

Utilizarea oxazolidindionelor (Trimethadiona, Paramethadiona şi Dimethadiona) este din nou foarte limitată.

Structura chimică:

Conţin ca nucleu heterociclic un nucleu oxazolidinic:

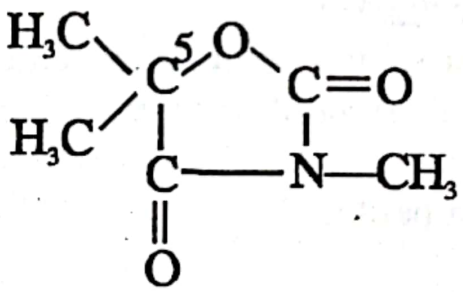


Fig. 160. Trimethadiona

Structura include numai substituienţi alchil cu lanţuri scurte pe inelul heterociclic.

Mecanism de acţiune

Sunt active împotriva convulsiilor induse de pentilentetrazol. DE_{50} împotriva electroşocului maximal pentru Trimethadiona este de 627 mg/kg, iar acţiunea ei împotriva convulsiilor provocate de Pentilentetrazol este apreciată la o DE_{50} de 301 mg/kgc, la şoareci.

Se pare că cele mai multe dintre efectele acestor compuşi se realizează printr-o scădere în transmisia sinaptică la nivel spinal, în

Scanned with OKEN Scanner

timpul stimulării repetitive, fără a afecta transmisia impulsului unic prin căi monosinaptice.

În creier, Trimethadiona creşte pragul post-descărcărilor în cortex. Unele dintre aceste efecte pot fi legate de inhibarea pre-şi post- sinaptică în sinapse, care utilizează GABA ca neurotransmiţător. Trimethadiona poate, de asemenea, să crească nivelele GABA.

Farmacocinetică

Trimethadiona este rapid absorbită, atingând nivelul maxim în sânge, într-o oră de la administrarea medicamentului. Este distribuită la toate ţesuturile perfuzate, cu un volum de distribuţie care este aproximativ egal cu apa totală a organismului. Nu se leagă de proteinele plasmatice. Este complet metabolizată în ficat, prin demetilare la 5,5-dimetil-2,4-oxazolidindionă (Dimethadiona), care poate exercita o activitate anticonvulsivantă majoră.

Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 16 ore.

Dimethadiona are timpul de înjumătăţire de 240 ore.

Interacţiuni medicamentoase:

Trimethadiona inhibă competitiv demetilarea altor medicamente, cum ar fi Metharbitalul. Prezintă toxicitate crescută. Astăzi sunt în mod excepţional folosite.

Este eficace în petit mal.

Reacţii adverse:

- acidoză metabolică;
- reacţii dermatologice idiosincratice (rash, dermatite exfoliative);
- pancitopenii;
- sindrom nefrotic autoimun;
- miastenia gravis.

Doze: 30 mg/kgc Trimethadiona.

Scanned with OKEN Scanner

7. Benzodiazepinele

Reprezintă o medicaţie de mare eficacitate, foarte puţin toxică, dar obişnuinţa la efectul terapeutic apare în cîteva luni.

*** Clonazepam** (Rivotril®)

Doze: în primele luni după naştere, 0,1 mg iniţial, se creşte doza la 1 mg; între 1-5 ani, 0,3 mg; peste 5 ani, 0,5 mg până la 2, respectiv 4 mg, divizate în 3 prize.

Indicaţii:

- toate tipurile de epilepsie rezistentă la alte terapii;
- este medicaţie de elecţie în spasmul infantil, epilepsia mioclonică astatică, starea de rău epileptic;

Contraindicaţii: miastenia gravis.

Efecte adverse: sedare, hipotonie, disartrie, ataxie, disforie.

*** Nitrazepam** (Mogadon®, Nitrazepam(+):

Indicaţii:

- spasmul infantil;
- epilepsia mioclonică astatică.

*** Diazepam** (Valium®, Diazepam(+))

Indicaţii: status epilepticus.

În spasmul infantil se mai asociază ACTH sau Dexamethason (Superprednol(+))

8. Inhibitori de anhidrază carbonică

*** Acetazolamida**

S-a sugerat că acumularea CO_2 în creier ar fi mecanismul prin care acest medicament îşi exercită acţiunea anticonvulsivantă. A fost folosit pentru toate tipurile de epilepsii, dar utilizarea sa este sever limitată de dezvoltarea rapidă a toleranţei, care determină revenirea epilepsiei, de obicei în câteva săptămâni.

Doza uzuală: 10 mg/kgc, până la 1000 mg/doză totală.

Scanned with OKEN Scanner

* **Sulthiam-ul** este un alt inhibitor de anhidrază carbonică. În S.U.A s-a demonstrat însă, prin experiment clinic faptul că nu este eficient ca anticonvulsivant.

9. Bromurile

Au fost introduse de Locock, în anul 1857. Sunt utilizate numai ocazional, de exemplu, la epilepticii cu porfirie, la care alte medicamente sunt contraindicate. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 12 zile.

Doze: la adulţi, 3-6 g/zi, pentru a obţine nivele plasmatice de 10-20 mEg/l.

Mecanismul de acţiune este necunoscut.

Efecte adverse: rash, sedare, modificări de comportament.

În principiu, de câte ori este posibil, se va încerca efectuarea tratamentului cu un singur medicament. Numai dacă nu se obţin rezultate satisfăcătoare, se trece la asocierea a două, uneori trei anticonvulsivante.

Alegerea medicamentelor în terapia epilepsiei

Înaintea începerii terapiei se stabileşte tipul de epilepsie. W.M.Burnham recomanda, în 1989,: monoterapia şi nu politerapie. Tratamentul se începe cu un singur medicament. Dacă medicamentul ales nu este eficient, este ales un alt medicament. Eventual, doar dacă pacientul are o epilepsie foarte rezistentă sau are mai multe tipuri de epilepsie, pot fi folosite mai multe medicamente.

Interacţiuni medicamentoase: dacă se folosesc mai multe medicamente, pot apare două importante interacţiuni între medicamentele anticonvulsivante:

1. Fenobarbitalul şi Valproatul: Valproatul creşte nivelul Fenobarbitalului prin inhibarea hidroxilării şi, astfel, poate determina efecte toxice;

Scanned with OKEN Scanner

2. Fenobarbitalul şi Primidonul: această combinaţie determină o creştere inacceptabilă a nivelului Fenobarbitalului.

Interacţiuni ale medicamentelor anticonvulsivante cu medicamente folosite în alte scopuri terapeutice (pentru tratamentul altor afecţiuni):

1. Barbituricele şi Carbamazepina induc biotransformarea Warfarinei, scăzând astfel efectul ei anticoagulant;

2. Propoxifen-ul, Troleandomicina şi Acidul valproic pot inhiba clearance-ul Carbamazepinei crescând nivelele sanguine ale Carbamazepinei;

(Fenitoinul şi Fenobarbitalul pot să scadă concentraţia sanguină a Carbamazepinei prin inducţie enzimatică.)

Utilizarea medicamentelor antiepileptice

W.M. Burnham (1989) recomanda următoarea schemă generală în utilizarea medicamentelor antiepileptice:

I. Pentru absenţele epileptice (în ordinea preferinţei):

1. Ethosuximida (Zarontin®), cu o structură chimică asemănătoare Fenobarbitalului şi, care, prezintă în mod obişnuit ca efecte secundare, tulburări gastro-intestinale, astenie fizică şi fotofobie;

2. Valproat (Depakene®), cu o structură chimică nouă şi, care, prezintă în mod obişnuit ca efecte secundare, tulburări gastro-intestinale, iniţial astenie fizică, căderea părului, creştere în greutate, hepatotoxicitate;

3. Clonazepam (Rivotril®), este o benzodiazepină, care prezintă în mod obişnuit, ca efecte secundare , sedare, modificări de personalitate, excitaţie paradoxală; întreruperea bruscă a tratamentului este periculoasă.

II. Pentru epilepsiile tonico-clonice şi parţiale (în ordinea preferinţei, pentru epilepsiile tonico-clonice):

1. Fenitoin (Dilantin®), are o sructură chimică asemănătoare Fenobarbitalului şi prezintă, în mod obişnuit, ca efecte secundare,

Scanned with OKEN Scanner

acnee, hirsutism, hiperplazie gingivală; la doze toxice poate determina chiar nistagmus, ataxie;

3. Carbamazepina (Tegretol®),cu o structură asemănătoare antidepresivelor triciclice şi care prezintă, în mod obişnuit, ca efecte secundare, iniţial sedare, tulburări gastro-intestinale, stare depresivă moderată trecătoare, leucocitoză;

4. Fenobarbital (Luminal®), cu o structură de barbituric şi care,prezintă în mod obişnuit, ca efecte secundare, sedare, excitaţie paradoxală; întreruperea bruscă este periculoasă;

5. Primidonul (Mysoline®), cu o structură asemănătoare Fenobarbitalului şi care produce, în mod obişnuit, ca efecte secundare, sedare, iniţial tulburări gastro-intestinale, tulburări psihice.

III. In status epilepticus:

1. Diazepam (Valium®), este o benzodiazepină care se utilizează în această situaţie în doze de 10-20 mg, cu administrare i.v., 1 mg/min; NU este utilizat în terapie cronică.

Dezvoltarea viitoare a medicinii în domeniul neurologiei şi psihiatriei

În domeniul epilepsiilor, se va insista asupra ipotezei creşterii efectului inhibitor pe neuronii hiperexcitabili, în vederea tratamentului.

Se vor continua cercetările pentru descoperirea factorilor cauzali ai epilepsiilor secundare, ceea ce va conduce la o abordare terapeutică etiologică specifică. Aceşti factori "cauzali" pot fi:

- traumatisme sau contuzii cerebrale;
- tumori cerebrale;
- pericol perinatal (care poate rezulta din infecţie sau inflamaţie, ca şi din traumatisme);
- tulburări metabolice ale noului-născut.

Dar în marea majoritate a cazurilor, epilepsia nu are factori cauzali cunoscuţi: este epilepsia "esenţială" sau "idiopatică". În legătură cu această formă de epilepsie, s-au propus două linii de investigaţii:

a. elucidarea componentei ereditare;

Scanned with OKEN Scanner

b. descoperirea mecanismelor biochimice specifice în convulsiile epileptice.

Se propun următoarele:

1. tratamente bazate pe principii biochimice;

2. folosirea de agenţi terapeutici specifici sau cauzali, direcţi, cu ţintă pentru arii specifice din creier (ca ripostă la "anticonvulsivantul captură", curent folosit);

3. modificări ale medicaţiei folosite.

Totuşi, unii neurologi nu sunt optimişti în legătură cu tratamentul ţintit al epilepsiei, deoarece, în primul rând, epilepsia "acoperă" un "şir de diferite tulburări" şi, în al doilea rând, ea este o condiţie patologică de origine multifactorială.

În abordarea viitoare, epilepsia trebuie să scape de "stigmatizarea ei socială", de "mistificare", de "dramatizare". Printr-un tratament şi un control mai bun al bolii, va fi mai mică nevoia epilepticului de a se declara el însuşi aşa, iar integrarea lui socială va deveni mai puţin o problemă.

Spitalele pentru epileptici nu vor mai fi necesare aşa cum se prezintă ele astăzi, deoarece noile posibilităţi de diagnosticare şi terapie vor conduce la utilizarea lor numai pentru cazurile cronice:

1. posibilitatea unei terapii sau profilaxii mai bune, cu un control mai bun şi cu cât mai puţine efecte adverse ale tratamentului;

2. o scădere a numărului de pacienţi cu traumatisme cerebrale puternice sau/şi a celor afectaţi cerebral la naştere;

3. o mai mare acceptare socială a epilepticilor, facilitând integrarea în colectivitate a acestora.

Terapia anticonvulsivantă va deveni mai eficientă prin monitorizarea nivelelor medicamentelor în plasmă, creier, urină şi din diferite alte ţesuturi. Monitorizarea nivelelor serice ale medicamentelor anticonvulsivante trebuie să devină o activitate de rutină. Rolul computerelor în diagnostic şi urmărirea tratamentului va fi enorm, dar nu va putea înlocui definitiv, absolut, raţionamentul clinic.

Scanned with OKEN Scanner

ANESTEZICE GENERALE

Înainte de descoperirea anesteziceloг, chirurgia era practicată numai în situaţii de urgenţă. Lipsa cunoştinţelor de fiziologie şi fiziopatologie, a tehnicilor de asigurare a asepsiei şi de tratament a infecţiei, ca şi a unor mijloace eficiente de suprimare a durerii, împiedicau dezvoltarea ei.

Pentru uşurarea durerii se foloseau:

- băuturi alcoolice;
- opiul;
- haşişul;
- atropina;
- împachetarea în gheaţă a membrelor ce trebuiau operate sau ischemierea lor prin aplicarea unui garou;
- aplicarea unei lovituri puternice la cap etc.

După 1840, câţiva medici din SUA au început să folosească eterul etilic şi protoxidul de azot pentru anestezie.

William Morton, dentist din Boston şi student în anul II la Facultatea de Medicină, a experimentat eterul pe animale de experienţă, pe propria persoană, apoi a cerut permisiunea de a demonstra valoarea anesteziei cu eter în chirurgie. Demonstraţia a fost susţinută cu succes, pe un bolnav operat la Massachusetts General Hospital, la 16 octombrie 1846, după care această anestezie a fost repede acceptată în toată lumea.

La Iaşi, Dr. Ludovic Russ începe să folosească eterul, trei luni mai târziu (ştirea a fost publicată în "Albina Românească", la 9 februarie 1847). La Bucureşti, Dr. Vartiadi şi Rissdorfer, de la Spitalul Colţea, încep să folosească eterul, la intervenţii mici, în februarie 1847, iar pe 21 februarie 1847 execută prima amputaţie sub eter.

Anestezicele generale (narcoticele) produc la nivelul SNC modificări reversibile, ce duc la suprimarea stării de conştienţă, a sensibilităţii la durere şi a reflexelor somatice şi viscerale.

Scanned with OKEN Scanner

O anestezie generală bună trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

1. să asigure o bună miorelaxare;
2. să permită în orice moment reglarea rapidă a profunzimii narcozei;
3. instalarea ca şi revenirea din anestezie să se facă rapid şi fără simptome neplăcute pentru bolnav;
4. să nu provoace efecte adverse;
5. să prezinte un indice narcotic mare.

Nu există deocamdată nici o substanţă care să îndeplinească toate aceste cerinţe, de aceea, anestezia modernă urmăreşte să le realizeze prin asocierea unui număr mare de substanţe.

Cele mai sensibile la acţiunea narcoticelor sunt celulele nervoase. De obicei, anestezicele generale cresc pragul pentru declanşarea potenţialului de acţiune neuronal, cu scăderea activităţii neuronale. De asemenea, creşterea potenţialului de acţiune este mai lentă, ceea ce indică interferarea intrării sodiului în neuroni.

Pentru a fi utilizabil, un narcotic trebuie să inhibe întâi encefalul, apoi măduva spinării şi, la urmă, cu un anumit decalaj, centrii vegetativi bulbari.

În trecut, pentru executarea practică a narcozei prin administrarea unei singure substanţe, s-a dovedit utilă împărţirea narcozei în 4 stadii. Această împărţire a fost propusă de Guedel, în 1920:

1. Stadiul de analgezie: sunt inhibate teritorii corticale şi neuronii din substanţa gelatinoasă a măduvei, cu întreruperea transmisiei în tractul spino-talamic (inclusiv a stimulilor nociceptivi). Conştienţa este încă parţial păstrată.
2. Stadiul de excitaţie: inhibarea populaţiilor de neuroni mici inhibitori facilitează eliberarea mediatorilor excitatori. Alături de pierderea conştienţei se observă o hiperreactivitate motorie.
3. Stadiul de toleranţă: bolnavul tolerează bine intervenţia chirurgicală. Este inhibat sistemul reticulat activator ascendent, musculatura se relaxează. Practic, tot SNC este inhibat, cu excepţia centrilor circulatori şi respiratori din bulb, care îşi păstrează capacitatea de funcţionare la un nivel suficient. Stadiul de toleranţă a fost împărţit de Guedel în 4 planuri, pentru a permite anestezistului să observe din timp pericolul atingerii stadiului al 4-lea (toxic):

Scanned with OKEN Scanner

3.1. perioada modificărilor în mişcările globilor oculari;
3.2. reflexe oculare de intensitate moderată;
3.3. modificări ale dimensiunilor pupilare;
3.4. deprimarea respiraţiei.

4. Stadiul toxic: se produce paralizia centrilor bulbari, cu iminent pericol pentru viaţa bolnavului.

Suprimarea conştienţei şi a sensibilităţii la durere se obţine cu cantităţi sensibil mai mici de anestezic decât relaxarea musculară. Introducerea curarizantelor în practica anesteziei a scăzut cantitatea de anestezic administrat şi, prin aceasta, toxicitatea anesteziei.

Riscul anesteziei generale a fost scăzut cam la un caz mortal la 100000 anestezii generale prin:

- preanestezie prealabilă;
- asocierea mai multor anestezice;
- folosirea inductorilor de anestezie;
- folosirea curarizantelor;
- perfecţionarea aparaturii, a medicilor şi a personalului auxiliar.

Clasificarea anesteziceIor generale

I. Anestezice inhalatoare

1. Gazoase:

* **Protoxid de azot**

2. Volatile:

* **Halotan** (Fluothan®, Narcothan®)
* **Enfluran** (Ethrane®)
* **Isofluran** (Forane®)
* **Eter etilic**

II. Anestezice intravenoase

1. Narcotice barbiturice:

* **Hexobarbital** (Sombulex®);
* **Thiopental** (Pentothal®);
* **Methohexital** (Brevital Sodium®)

2. Derivati imidazolici:

Scanned with OKEN Scanner

* **Etomidat** (Amidate®);

3. **Propanidid** (Epontol®)

4. Steroizii anestezici:

* **Althesin®**

5. **2,6-Diisopropilfenol** (Propofol, Disoprofol, Diprivan®)

6. Benzodiazepine:

* **Diazepam** (Diazepam®, Valium®);
* **Lorazepam** (Ativan®);
* **Midazolam** (Versed®).

III. Neuroleptanalgezia:

- Opioid de sinteză + Neuroleptic (**Fentanyl + Droperidol**)

IV. Anestezia disociata

* **Ketamina** (Ketalar®)

Au fost eliminate multe anestezice gazoase şi volatile explozibile, cum ar fi: Ciclopropanul, Acetilena, Etilena, Divinileterul, Cloretilul, Tricloretilenul. Toxicitatea crescută a unor anestezice a contribuit de asemenea la eliminarea lor (de exemplu, Cloroformul şi Methoxifluranul).

În ciuda progreselor înregistrate de anestezicele injectabile, anestezicele inhalatoare continuă să fie folosite pe scară largă, prezentând următoarele avantaje:

- permit o reglare precisă şi promptă a profunzimii narcozei pe toată durata ei, precum şi scoaterea rapidă a bolnavului din narcoză (după injectarea anestezicelor injectabile, trebuie aşteptată eliminarea sau inactivarea lor metabolică);
- eliminarea lor pe cale respiratorie, face ca încetarea acţiunii lor să nu depindă de starea rinichiului şi ficatului bolnavului respectiv.

Puterea anestezică a unui narcotic inhalator este exprimată cu ajutorul concentraţiei alveolare minime. Aceasta este concentraţia minimă alveolară de anestezic, la presiunea de 1 atm, care su-

Scanned with OKEN Scanner

primă reacţiile motorii la 50 % dintre animalele de experienţă sau bolnavii expuşi unui stimul dureros.

Anestezia chirurgicală se obţine, în funcţie de substanţa utilizată şi reactivitatea bolnavului, cu concentraţii de 1,1-2,5 ori mai mare, decât concentraţia minimă alveolară. Pătrunderea în creier şi alte ţesuturi este condiţionată de liposolubilitatea narcoticului. Aceasta poate fi definită ca raportul, la echilibru, dintre concentraţia gazului (sau vaporilor) dizolvaţi în ulei (de exemplu, ulei de măsline) şi cea aflată în faza gazoasă de la suprafaţa lichidului (coeficientul de partiţie ulei/gaz). De exemplu, N_2O are liposolubilitate mică, pătrunde în mică măsură în creier şi nu poate atinge concentraţia minimă alveolară nici dacă ar fi administrat în concentraţie de 100%.

Coeficientul de partiţie sânge/gaz exprimă solubilitatea în sânge a anesteziculuí la echilibru (când presiunea parţială a narcoticului este egală în sânge şi în amestecul alveolar) şi este egală cu:

$$\frac{\text{Concentraţia anesteziculuí în sânge}}{\text{Concentraţia anesteziculuí în amestecul alveolar}}$$

În consecinţă, presiunea parţială a narcoticului în alveole determină presiunea parţială în sânge, iar aceasta la rândul ei, determină presiunea parţială atinsă de narcotice în creier.

I. Anestezice inhalatoare

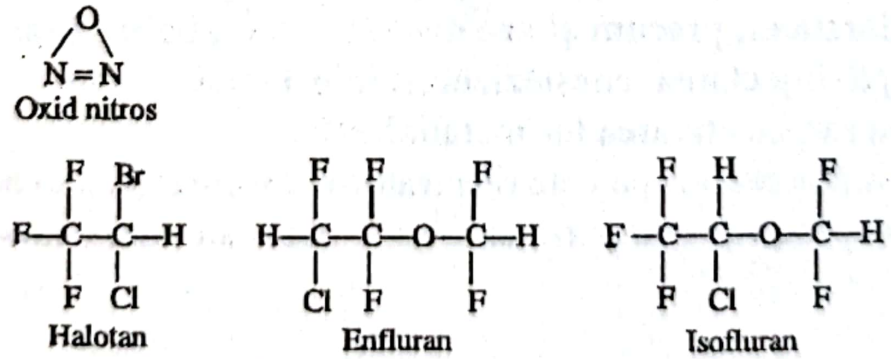


Fig. 161. Anestezice inhalatoare

1. Anestezice gazoase

* **Protoxidul de azot** (N_2O). Este un gaz inodor, incolor, insipid, neexplozibil. Nu este metabolizat. Are putere analgetică mare, putere narcotică mică. Coeficientul de partiţie sânge/gaz este 1,4, iar concentraţia alveolară minimă este 100%. În narcoză nu se administrează decât împreună cu alte narcotice. Este compatibil cu orice alt medicament, inclusiv catecholamine. Are uşoară acţiune depresivă asupra miocardului şi un efect de stimulare simpatică. Un efect advers este inhibarea metionin-sintetazei (la indivizi care utilizează abuziv N_2O pentru efectele lui euforizante, s-au observat tablouri neurologice similare cu cele din carenţa de vitamina B_{12}). Creşte irigaţia cerebrală şi presiunea intracraniană. Este contraindicat în prezenţa pneumotoraxului, pneumopericardului, anselor intestinale obstruate, chiştilor renali sau pulmonari. În concentraţii de 40%, în amestec cu aerul, este folosit în obstetrică pentru inhibarea durerilor din timpul travaliului.

2. Anestezice volatile

Deşi mecanismul de acţiune al anestezicelor generale nu este încă pe deplin cunoscut, unele efecte farmacodinamice ale acestora se pare că rezultă din acţiunea lor asupra canalelor ionice membranare, cu influenţarea transmiterii influxului de către canalele activate la nivelul sinapselor.

Proprietăţile canalelor ionice activate de Acetilcholină la nivelul sinapselor nicotinice sunt influenţate de un număr semnificativ de substanţe anestezice. La nivelul plăcii motorii, anestezicele volatile şi alcoolii alifatici cresc proporţia deprimării răspunsurilor la ACh şi scad timpul de activare al canalului. Agenţii volatili, ca Halotanul şi Enfluranul, uneori determină faza de deprimare a curenţilor de placă, care devin bifazici, cu o prelungire a porţiunii terminale. Halotanul scade durata de deschidere a canalelor activate de ACh, iar Isofluranul induce o instabilitate a stării deschise a canalului (jocul "închis-deschis" al canalului).

Aceste efecte ale agenţilor volatili asupra canalelor activate de ACh, sugerează că anestezicele pot acţiona ca blocanţi ai canale-

Scanned with OKEN Scanner

lor respective. Datele de mai sus sugerează un mecanism secvenţial de blocare, în care moleculele medicamentului intră prin canalul deschis şi îl închid. Instabilitatea ar putea fi privită ca o oscilaţie a canalului între stările "deschis" şi "blocat". Pe lângă blocarea canalului, pentru a se explica efectele lor farmacodinamice, Isofluranul şi Halotanul se pare că ar trebui de asemenea să modifice proporţia în care canalele deschise se înapoiază la starea de "închis". Canalele blocate se pot închide direct, fără a mai trece înapoi prin starea "deschis". Închiderea sau blocarea canalelor pot determina expulzia medicamentului din canal, pentru a se reface starea normală de "închis" sau pot determina "prinderea" medicamentului în interiorul canalului, ca şi cum el l-ar închide.

De asemenea, recent, s-a demonstrat că anestezicele generale volatile exercită un efect dualist asupra curenţilor activaţi de GABA, în funcţie de concentraţia GABA. Potenţarea răspunsului la GABA seamănă cu efectele asupra curenţilor inhibitori postsinaptici pe care le au barbituricele, steroizii anestezici şi benzodiazepinele. Anestezicele generale potenţează curenţii inhibitori postsinaptici sau potenţialele, creşterea captării GABA de către canalele de clor şi catabolismul GABA. Asemănător barbituricelor, anestezicele generale stimulează în mod direct captarea clorului în sinaptoneurosomi într-o proporţie dependentă de concentraţie. Totuşi, alte date au arătat că anestezicele volatile deprimă curenţii inhibitori postsinaptici, hiperpolarizarea indusă de GABA şi captarea clorului activată de Muscimol. Aceste diferenţe în răspunsul receptorilor GABA la anestezicele volatile trebuie clarificate în continuare. Variabilitatea răspunsurilor la anestezicele generale poate fi legată de concentraţia agonistului sau de status-ul receptorului.

Neurotransmiţătorii inhibitori majori la nivelul sinapselor SNC sunt glicina şi GABA, ai căror receptori formează poarta canalelor de clor. Aceşti neurotransmiţători prezintă proprietăţi de conducere a influxului nervos similare, dar distincte farmacologic. De exemplu, alcaloidul convulsivant Stricnina antagonizează inhibiţia postsinaptică prin glicină, în timp ce benzodiazepinele şi barbituricele influenţează răspunsurile inhibitorii ale receptorilor GABA-A în multe regiuni ale SNC.

Scanned with OKEN Scanner

După cum s-a menţionat în capitolul introductiv, receptorii GABA-A din SNC sunt variaţi. Variaţia generală în exprimarea genelor subunităţilor multiple, este în mod aparent corelată cu prezenţa proteinelor native oligomerice isoforme. Aceste subtipuri diferă în ceea ce priveşte specificitatea lor farmacologică pentru unii liganzi, inclusiv anestezicele. Acest fapt are implicaţii pentru substraturile anatomice ale acţiunii anesteziceloor şi etanolului şi realizează o unificare a teoriei despre anestezia generală, legată de receptorii GABA-A.

Mervyn Maze (California) şi John W.Regan (Arizona) susţin teoria acţiunii anesteziceloor generale pe receptorii α_2-adrenergici din SNC (1991).

Bylund şi grupul său (1989) au descris cel puţin trei izoreceptori α_2 având drept criteriu de clasificare afinitatea pentru anumiţi liganzi:

- α_2-A (oximetazolin-sensibili)
- α_2-B (prazosin-sensibili)
- α_2-C.

Genele care codifică diferiţii receptori α_2 au fost identificaţi pe cromosomul 10 uman în plachetele sanguine şi pe cromosomul 4 uman în rinichi. Cortexul frontal pare să conţină în concentraţie mai mare subtipul α_{2A}, în timp ce în alte ţesuturi ale organismului se găsesc mai multe subtipuri de receptori α_2, fără predominanţa unuia sau a altuia.

Capacitatea α_2-adrenoreceptorilor de a stimula rapid un sistem efector este mediată de o "familie" de proteine membranare: proteinele G. Proteinele G sunt heterotrimerice, cu subunităţi desemnate ca α, ß şi γ (in ordinea descreşterii masei lor). Toate subunităţile α (cu GM între 36-46 kDa) prezintă proprietatea de înaltă afinitate de legătură cu guanin-nucleotidele şi posedă o activitate intrinsecă GTP-azică.

Mecanismele efectoare ale α_2-receptorilor

1. Adenilat-ciclaza.

O caracteristică comună a tuturor receptorilor α_2 este capacitatea lor ca, prin activare în urma cuplării cu agonistul, să in-

Scanned with OKEN Scanner

hibe adenilat-ciclaza. Scăderea acumulării AMPc diminuează stimularea protein-kinazei AMPc-dependente şi, deci, fosforilarea proteinelor ţintă reglatorii. Totuşi, în multe cazuri, o scădere în producţia de AMPc nu este suficientă pentru a media efectele α_2-adrenoreceptorilor, de exemplu, capacitatea Norepinefrinei de a suprima conductanţa voltaj-dependentă a Ca^{2+} nu este suprimată prin menţinerea experimentală a unor nivele crescute de AMPc.

2. Accelerarea schimbului Na^+/H^+. Receptorii α_2, prin activare, pot determina alcalinizarea interiorului unor celule, prin accelerarea schimbului Na^+/H^+. Aceasta poate să stimuleze, "în cascadă", fosfolipaza-A_2, iniţiind calea acidului arahidonic şi conducând la elaborarea de autacoizi, cum ar fi tromboxanul-A_2. Se pare, însă, că acest mecanism este evident fiziologic numai în plachete.

3. Modificări electrofiziologice:

- Activarea canalelor de potasiu

Efluxul potasiului printr-un canal activat poate hiperpolariza membrana excitabilă şi conduce la un efect de suprimare a influxului neuronal şi/sau secreţie. O proteină G este implicată în deschiderea canalelor de potasiu receptor-dependente şi se pare că este vorba numai de subunitatea α a acestei proteine. Deocamdată, nu se cunoaşte care dintre multiplele canale de potasiu din SNC al mamiferelor, sunt cuplate cu activarea α_2-adrenoreceptorilor.

- Inhibarea canalelor de calciu voltaj-dependente. α_2-adrenoreceptorii accentuează suprimarea intrării calciului, în terminaţiile nervoase (proces mediat de proteinele de cuplaj din clasa G_0):

Agoniştii α_2-adrenergici produc sedare, iar studiile EEG confirmă că ei cresc fazele 1 şi 2 ale somnului, cu o scădere a activităţii globilor oculari. Agoniştii α_2-adrenergici, la nivel central, exercită o puternică acţiune analgezică, deşi situs-ul şi mecanismul de acţiune pentru activitatea antinociceptivă a acestei clase de compuşi rămân controversate. S-a recurs la utilizarea lor clinică, cu administrare intratecală şi epidurală. Se pare că în acţiunea acestor agonişti ai receptorilor α_2 sunt implicate canalele de Ca^{2+} voltaj-dependente. Norepinefrina inhibă influxul calciului, care este generat de un impuls depolarizant. Aceasta ar limita eliberarea substanţei P la nivelul acestor căi nociceptive. Ulterior, s-a demonstrat

Scanned with OKEN Scanner

că eliberarea substanţei P este sensibilă la acţiunea antagoniştilor dihidropiridinici, care acţionează pe aceste canale. Recent s-a demonstrat că efectele antinociceptive ale Morfinei sunt crescute de antagoniştii dihidropiridinici.

Mecanismul molecular de acţiune al anesteziceloor generale la nivelul receptorilor α_2-adrenergici centrali

Agoniştii α_2-adrenergici se leagă la izoreceptorul α_2-C_4 postsinaptic. Aceasta induce o modificare conformaţională în proteina G, astfel încât guanozin-difosfatul (GDP) este înlocuit de guanozin-trifosfat (GTP) pe situs-ul de legătură al subunităţii α a proteinei G. Subunitatea α legată la GTP poate regla canalul ionic dependent de 4-aminopiridină, fie printr-o "operaţie" delimitată la nivel membranar (canal activat de proteina G), fie prin modificarea activităţii unui efector enzimatic (canal activat de un al doilea mesager). Efectorul enzimatic modifică conţinutul intracelular al mesagerului secund, care iniţiază "o cascadă biochimică" ce modulează canalul ionic 4-aminopiridinic sensibil. 4-aminopiridina e o amină terţiară compusă, care blochează puternic canalele de potasiu în SNC-ul mamiferelor. Agoniştii α_2-adrenergici scad puternic atât neurotransmisia noradrenergică centrală, cât şi dozele necesare de Halotan (concentraţia alveolară de anestezic).

2.1. Halotanul (Fluothane®, Narcothan®), este o hidocarbură halogenată, volatilă, neinflamabilă, cu indice narcotic mare. Coeficientul de partiţie sânge/gaz este 2,30; coeficientul de partiţie creier/sânge este 2,9; coeficientul de partiţie ulei/gaz 224, iar concentraţia alveolară minimă este o,75%. Datorită concentraţiilor mici la care este activ, aparatele de narcoză cu care este administrat trebuie să aibă dispozitive speciale de vaporizare pentru Halotan. Este metabolizat în ficat, în proporţie de 40-55%. Poate fi administrat singur (în amestec cu oxigen) sau asociat cu eter sau cu N_2O. Halotanul, având putere narcotică mare, iar N_2O, putere analgetică mare, se administrează, de obicei, împreună. Asocierea scade concentraţia alveolară minimă a Halotanului de 3 ori (de la 0,75 la 0,29). Nu irită căile respiratorii, deprimă respiraţia, dar în mod

Scanned with OKEN Scanner

normal bolnavii sunt curarizati şi respiraţia este oricum asistată. Deprimă miocardul, fără să provoace o ripostă simpatică compensatoare, de aceea debitul cardiac şi presiunea arterială scad. Scăderea presiunii arteriale este accentuată şi de scăderea tonusului simpatic. Poate creşte presiunea intracraniană. Sensibilizează cordul la provocarea aritmiilor ventriculare prin catcholamine. Rareori (1/20000 cazuri), se observă efecte toxice hepatice, datorită, probabil, unei metabolizări anormale a Halotanului consecutive unei particularităţi genetice sau unei inducţii enzimatice determinată de factorii de mediu.

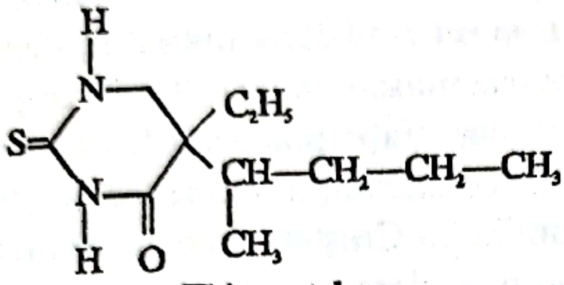
2.2. Enfluranul (Ethrane®) şi **2.3. Isofluranul** (Forane®). Enfluranul şi Isofluranul sunt eteri halogenaţi, volatili, neinflamabili. Enfluranul are un coeficient de partiţie sânge/gaz egal cu 1,80; coeficientul de partiţie creier/sânge este de 1,4; coeficientul de partiţie ulei/gaz este de 98, iar concentraţia alveolară minimă este 1,68%. La Isofluran, coeficientul de partiţie sânge/gaz este 1,40; coeficientul de partiţie creier/sânge este de 2,6; coeficientul de partiţie ulei/gaz este 98, iar concentraţia alveolară minimă este 1,40%. Sunt narcotice puternice, administrate, de obicei, în amestec cu N_2O şi O_2. Inhibarea miocardică, vasodilataţia şi inhibarea respiraţiei sunt similare cu cele determinate de Halotan, dar nu sensibilizează miocardul la catecholamine. La Isofluran tensiunea arterială nu scade, din cauza tahicardiei cardiace compensatoare, dar aceasta reprezintă un dezavantaj pentru coronarieni. Relaxarea musculară este mai bună decât la Halotan. Sunt metabolizate în foarte mică măsură (Enfluranul 1-3%, Isofluranul sub 1%), ceea ce explică lipsa de toxicitate. Isofluranul are cea mai redusă toxicitate viscerală dintre narcoticele folosite.

2.4. Eterul etilic. Este un lichid volatil, ce explodează uşor în amestec cu oxigenul sau aerul. Are putere anestezică mare, se administrează asociat cu N_2O, Halotan etc. Nu deprimă miocardul; debitul cardiac şi presiunea arterială sunt bine menţinute; are un efect de stimulare simpatică, şi creşte nivelul catecholaminelor circulante. Eterii au calitatea de a nu sensibiliza miocardul la catecholaminele endogene sau exogene. Nu deprimă respiraţia, dar efectul iritant asupra mucoaselor stimulează secreţia bronşică, sali-

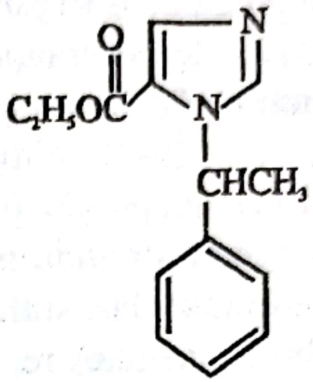
Scanned with OKEN Scanner

vaţia, tusea şi spasmul laringian. Provoacă frecvent greaţă şi vărsături (fenomene de excitaţie bulbară), la trezirea din anestezie.

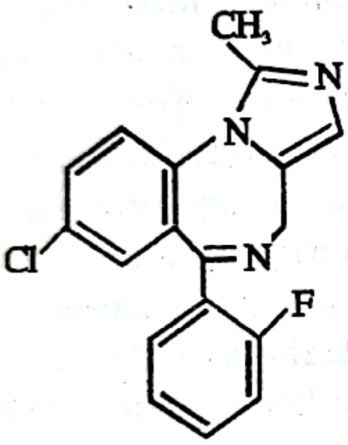
II. Anestezice injectabile



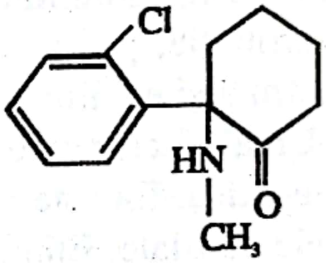
Thiopental



Etomidat



Midazolam



Ketamina

Fig. 162. Anestezice injectabile

1. Narcotice barbiturice

Aceste substanţe se prezintă sub formele cetonică şi enolică, între care se stabileşte un echilibru. Forma enolică se comportă ca un acid, care poate forma săruri foarte solubile. Hexobarbitalul, Thiopentalul şi Methohexitalul sunt folosite ca săruri sodice, ale căror soluţii sunt puternic alcaline. în sânge revin la forma acidă, care este forma activă.

Farmacocinetică.

Caracteristica pentru barbituricele narcotice (BN) este marea lor liposolubilitate şi tendinţa redusă la disociere, factori ce favorizează traversarea barierei hemato-encefalice (BHE) şi atingerea

rapidă a unor nivele eficiente în SNC. Bogăţia în lipoizi şi irigaţia bogată a SNC, care preia 1/6 din debitul cardiac, favorizează şi ele echilibrarea rapidă (într-un minut), a concentraţiei plasmatice cu cea a SNC. La injectarea intravenoasă, somnul narcotic se instalează în 10-20 secunde. Concentraţii mari de BN se ating rapid şi în alte organe bogat irigate: ficatul, rinichii, precum şi inima, căreia îi scad forţa de contracţie. Pe măsura trecerii timpului, cantităţi tot mai mari de BN pătrund în masa musculară (echilibrul cu plasma se stabileşte în 15-30 minute), concentraţia plasmatică scade şi BN din SNC trece înapoi în plasmă, concentraţia acestor două compartimente reechilibrându-se continuu. Creşterea concentraţiei BN în sistemul muscular, simultan cu scăderea lui în SNC (şi celelalte organe bogat irigate) reprezintă o redistribuire a medicamentului şi acestui fenomen i se datoreşte, în foarte mare măsură, încetarea narcozei, după 15-30 minute de la instalarea ei. Ţesutul adipos, în ciuda marei liposolubilităţi a BN, joacă un rol redus în fenomenul de redistribuţie, pentru că este slab irigat şi are nevoie de câteva ore, pentru a-şi echilibra concentraţia cu cea plasmatică.

Un alt factor care duce la încetarea anesteziei, este metabolizarea hepatică. Ea este mai lentă la thiobarbiturice decât la oxibarbituricele metilate. Eliminarea renală este lentă, datorită liposolubilităţii mari şi ionizării reduse.

Farmacodinamie.

BN au putere analgetică redusă. Bolnavul anesteziat cu ele, la stimularea chirurgicală, poate face spasm laringian, poate pierde relaxarea muşchilor abdominali etc. Dozele suficient de mari pentru o anestezie chirurgicală bună inhibă prea puternic centrul respirator şi miocardul. Barbituricele reduc metabolismul şi consumul de oxigen cerebral şi sunt utilizate în tratamentul leziunilor cerebrale, pentru că reduc leziunile ischemice. Inhibarea centrului respirator, dacă respiraţia nu este asistată, provoacă hipercapnee şi vasodilataţie cerebrală. Dacă este asigurată normocapnia, BN provoacă vasoconstricţie cerebrală, motiv pentru care sunt preferate la bolnavii cu edem cerebral. Debitul sanguin şi consumul de oxigen cardiac sunt crescute, nefiind recomandate în insuficienţe coronariene, cazuri cu funcţie ventriculară alterată. BN scad presiunea arterială şi debitul cardiac, compensarea făcându-se prin ripostă simpatică. La

Scanned with OKEN Scanner

hipovolemici, şocaţi, în cardiopatii severe, compensaţia nu mai este posibilă şi scăderea tensiunii arteriale este importantă, chiar după doze mici de BN.

La unii bolnavi BN provoacă eliberare de histamină, cu urticarie, hipotensiune, criză de astm bronşic etc. Alcalinitatea soluţiilor explică iritarea endovenei şi trombozele venoase la injectarea i.v., leziunile locale la injectarea paravenoasă şi spasmul arterial cu necroza mâinii, dacă, din greşeală, se injectează intraarterial. Leziunile sunt rare dacă se folosesc soluţii 2,5%, în loc de 5% şi mai puţin severe la Hexobarbital decât la Thiopental.

Alte efecte adverse ale BN sunt: mişcările involuntare (fenomen excitator), mai frecvente după BN metilate; tuse şi sughiţ (pot fi prevenite cu Atropină); declanşarea crizelor la bolnavii cu porfirinurie.

Indicaţii:

- endoscopii;
- manevrele chirurgicale ortopedice;
- stomatologie;
- intervenţii chirurgicale de scurtă sau foarte scurtă durată;
- inducţia anesteziei generale.

Contraindicaţii:

a. absolute:

- starea de şoc;
- colaps;
- porfirinurii;
- status astmaticus;
- lipsa dotării pentru intubare şi respiraţie artificială;
- lipsa dispozitivelor de perfuzie şi a soluţiilor perfuzabile;

b. relative:

- insuficienţa coronariană;
- hipertensiunea arterială;
- leziunile valvulare;
- hipovolemiile;
- uremiile;
- insuficienţa acută suprarenaliană;
- septicemii.

Scanned with OKEN Scanner

Precauţii: la bolnavii cu insuficienţă hepatică trebuie reduse dozele.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Butalital** (Baytinal®): 2-3 min de acţiune.
* **Methohexital** (Brevital®): 1-1,5 mg/kgc, acţiune de aproximativ 10 minute.
* **Thiopental** (Pentothal®, Nesdonal®): soluţie 2,5%, 3-5 mg/kgc.
* **Hexobarbital** (Evipan®, Hexenal®)

Se prezintă sub formă liofilizată, condiţionată în fiole sau flacoane multidoză, dizolvarea făcându-se înainte de utilizare.

2. Derivaţi imidazolici

* **Etomidatul** (Amidate®) este un derivat imidazolic pentru administrare i.v. Cu doze de 0,1-0,4 mg/kgc. Somnul narcotic se instalează în câteva secunde şi durează 7-14 minute. Este practic lipsit de acţiune analgetică. Încetarea acţiunii, se datoreşte, în primul rând, hidrolizării (esteraze hepatice şi plasmatice), revenirea pacientului este mai rapidă decât la barbiturice sau Propanidid. Dintre toate narcoticele injectabile, este cel care influenţează cel mai puţin sistemul cardio-vascular; apneea se observă rar; la majoritatea cazurilor nu deprimă respiraţia. Indicele narcotic este mai mare decât la BN. Prezintă următoarele dezavantaje: durerea la locul de administrare în timpul injectării şi producerea, la un procent mare din cazuri, de miclonii. Principala indicaţie este inducerea anesteziei.

3. Propanidid (Epontol®)

Este un anestezic intravenos de foarte scurtă durată. Instalarea acţiunii şi revenirea sunt rapide. După doza de 0,5 g, durata anesteziei chirurgicale este de 2-5 minute, după 5-7 minute, pacientul este treaz, capabil să meargă după 10-15 minute. Revenirea este completă după 20-30 minute. Este rapid hidrolizat de pseudocholinesteraza plasmatică, motiv pentru care prelungeşte durata de acţiune a succinilcholinei.

Scanned with OKEN Scanner

Produce vasodilataţie cu hipotensiune; are efect inotrop negativ; după o hiperventilaţie iniţială, urmează o scurtă apnee. Poate provoca flebite la locul injectării, reacţii alergice, inclusiv şoc anafilactic, dar unii bolnavi cu manifestări de intoleranţă la BN tolerează bine Propanidid-ul. Folosit în cadrul anesteziei generale, poate provoca vărsături, postoperator. La unii bolnavi epileptici, dar şi la unii neepileptici, poate provoca convulsii tonico-clonice. Sunt citate şi cazuri mortale prin mecanism necunoscut.

4. Steroizii anestezici

Se caracterizează prin indice narcotic mare. Preparatul cel mai folosit în prezent este **Althesin®**, un amestec de 2 steroizi lipsiţi de efecte endocrine: Alphaxolon, principalul component anestezic, şi Acetat de Alphadolone, cu efect anestezic mai slab, dar care facilitează dizolvarea Alphaxolonului în solventul folosit (Cremophor EL), un oleu de ricin polioxietilat.

Althesin-ul se administrează i.v.; narcoza se instalează în 30 minute şi durează 7-11 minute. Fenomenele de excitaţie (de exemplu, tremorul muscular) sunt reduse de premedicaţia cu opiacee.

Efecte adverse:

- Scade rezistenţa periferică, determină hipotensiune; scade debitul-bătaie. Debitul cardiac este păstrat prin tahicardie compensatorie.
- Inhibă pentru scurt timp respiraţia, în cazuri rare determină tuse, sughiţ, laringospasm.
- Determină frecvent efecte alergice, prin eliberare de histamină. Aceste efecte par să se datoreze solventului.

Indicaţii:

- inducerea anesteziei;
- pentru anestezii în scopul unor intervenţii de scurtă durată la pacienţi în ambulator;
- perfuzii pentru sedarea bolnavilor supuşi respiraţiei artificiale în timpul reanimării.

Scanned with OKEN Scanner

5. 2,6-diisopropilfenol (Diprivan®)

Produce anestezia într-o proporţie similară cu aceea produsă de barbituricele administrate i.v. şi trezirea este la fel de rapidă. Timpul de înjumătăţire este de 2-3 minute. Eliminarea metabolitului său este realizată în aproximativ 1 oră. Metabolizarea se face prin acţiunea enzimelor hepatice, dar şi extrahepatic.

Efectele pe sistemul cardio-vascular sunt minime, la doze obişnuite anestezice. Determină ameţeli, vărsături şi somnolenţă, fasciculaţii musculare, hipotonie şi, rar, tremurături. Mai pot apare reacţii alergice: hipotensiune arterială, bronhospasm.

6. Benzodiazepinele

Diazepam-ul, Lorazepam-ul şi **Midazolam-ul** sunt utilizate ca medicaţie preanestezică, dar mai pot fi folosite şi pentru sedare intraoperatorie şi, împreună cu alte medicamente, la realizarea anesteziei "echilibrate".

Anestezia echilibrată include:

- administrarea medicaţiei preoperatorii pentru sedare şi analgezie;
- utilizarea medicaţiei blocante neuromusculare intraoperator;
- utilizarea anesteziceloratât i.v. cât şi inhalator.

Efecte adverse:

- prelungesc trezirea din anestezie;
- cresc incidenţa amneziei.

III. Neuroleptanalgezia

Se deosebeşte de narcoză prin faptul că starea de conştienţă a bolnavului este păstrată. Este, deci, o metodă mai selectivă, în care numai o parte a SNC este inhibată. Insensibilitatea la durere este

Scanned with OKEN Scanner

obţinută cu un opioid de sinteză puternic, şi cu durată scurtă de acţiune, de obicei **Fentanyl**, iar asocierea unui neuroleptic **Droperidolul** creează bolnavului o stare de dezinteres complet şi detaşare faţă de ceea ce se petrece în jurul său şi cu propria persoană, asigurându-i liniştea psihică. Bolnavul poate răspunde însă corect la întrebări, ceea ce prezintă avantaje în intervenţiile pe urechea internă, tiroidă (detectarea nervului recurent laringian) şi în neurochirurgie. Indicele narcotic este mare.

Indicaţii:

- preoperator, în endoscopii;
- explorări neuroradiologice;
- pentru potenţarea anesteziilor regionale;
- pansarea arsurilor întinse;
- chirurgie cardiacă;
- pentru că nu creşte presiunea intracraniană, este mult utilizată în neurochirurgie.

Neuroleptanestezia se realizează prin adăugarea, la asocierea descrisă, a Protoxidului de azot şi a unui miorelaxant. Este indicată în special la cardiaci şi vârste înaintate.

IV. Anestezia disociată

Este caracterizată prin sedare, imobilitate (starea cataleptică), analgezie viscerală slabă, dar puternică în rest, amnezie pentru cele petrecute în interval de 1-2 ore de la injectare. Numele vine de la senzaţia pacientului că este "disociat" de mediul înconjurător. Are multe asemănări cu Neuroleptanalgezia, dar este realizată cu o singură substanţă, **Ketamina** (Ketalar®). Nu este în primul rând un inhibitor al sistemului reticulat activator, ci mai mult un inhibitor cortical şi al sistemului limbic. Nu produce relaxare musculară, nu suprimă reflexele faringiene. Se administrează i.v. 1-2 mg/kgc sau i.m. 4-6 mg/kgc. Pierderea conştienţei durează 10-15 minute, iar analgezia cam 40 minute. Prelungirea anesteziei se face cu doze reprezentând 1/3-1/2 din doza iniţială. Creşte tensiunea arterială, presiunea venoasă centrală, debitul cardiac, prin stimulare simpati-

Scanned with OKEN Scanner

că. La adult provoacă halucinaţii, motiv pentru care este în special folosită la copii. Creşte presiunea intraoculară şi intracraniană, fiind contraindicată în unele intervenţii oculare, în neurochirurgie, la bolnavi cu presiunea intracraniană crescută.

Indicaţii:

- chirurgie infantilă;
- inducţia anesteziei generale;
- intervenţii de scurtă durată;
- endoscopii;
- biopsii;
- debridări;
- schimbarea pansamentelor, în arsuri întinse;
- asigurarea analgeziei în timpul transportării accidentaţilor.

Pentru intervenţii mai lungi se poate administra în perfuzie sau asociată cu Protoxid de azot, oxigen şi miorelaxante.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA PREANESTEZICĂ

Administrarea acestei medicaţii urmăreşte:

1. îndepărtarea anxietăţii şi sedarea bolnavului;
2. facilitarea inducţiei anesteziei;
3. reducerea dozelor de anestezic şi prin aceasta reducerea toxicităţii anesteziei;
4. prevenirea unor reacţii nedorite.

Ca sedative anxiolitice se folosesc: benzodiazepine, Morfina, Pethidina, neurolepticele. Aceste substanţe potenţează, în acelaşi timp, efectele narcoticelor, reducând dozele necesare.

Atropina şi Scopolamina sunt indicate pentru reducerea salivaţiei, împiedicarea reflexelor inhibitoare la nivel cardiac, prevenirea spasmului laringian, a tusei, sughiţului şi bronhoconstricţiei, pentru inhibarea centrului vomei. Antihistaminicele se administrează în scopul prevenirii unor efecte alergice.

FARMACOLOGIA BOLILOR PSIHICE

Sfera psihică este influenţată de:

1. medicamente pentru tratarea bolilor psihice;
2. medicamente folosite în alte afecţiuni, dar care influenţează şi psihicul;
3. substanţe care nu sunt consumate în scop medical, ci pentru obţinerea unor modificări psihice dorite de utilizatorii lor (intră în acest grup şi unele medicamente de la punctul 1 şi 2);
4. toxice: - industriale;
   - vegetale;
   - bacteriene;
   - metaboliţi endogeni;
   - substanţe toxice de luptă.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele utilizate pentru tratarea bolilor psihice sunt medicamente simptomatice, care pe lângă efecte asupra psihicului, pot avea şi efecte neurologice, asupra SNV şi somatice.

Clasificarea şi particularităţi ale bolilor psihice

1. Psihozele sunt boli caracterizate prin alterări profunde ale activităţii ideo-afective, ale comportamentului, ale capacităţii de evaluare critică, a stării şi acţiunilor propriei sale persoane, ca şi a interrelaţiilor ei sociale.

1.1. Schizofrenii (psihoze discordante, psihoze hipotimice) caracterizate prin disociaţia intrapsihică cu discordanţă între funcţiile de cunoaştere şi cele afective. Procesele de cunoaştere sunt în bună măsură păstrate, dar capacitatea de a gândi coerent este alterată. Bolnavii au halucinaţii (percepţii fără obiect), impresia că unele gânduri şi mişcări le sunt impuse din afară, etc. Funcţiile afective sunt profund alterate (hipo- sau atimie), bolnavii sunt negativişti, înstrăinaţi afectiv, chiar faţă de persoanele cele mai apropiate şi de ei înşişi. Totodată sunt rupţi de realitate, închişi în sinea lor, trăind într-o lume proprie (autism).

1.2. Deliruri cronice sistematizate (delirul pur de interpretare numit paranoia) se caracterizează prin idei delirante ireductibile la persuasiune.

1.3. Psihoze hipertimice (thymos = tonus afectiv de fond) numită şi psihoze afective. Se subîmpart în:

a. stări maniacale (manii) caracterizate prin euforie, expansivitate, fugă de idei (accelerare patologică neproductivă a ideaţiei), agitaţie motorie puternică;

b. stări depresive (melancolii) caracterizate prin tristeţe adâncă, cu durere morală, autoacuzare, tendinţă la sinucidere, inhibiţie psihomotoare, insomnie, uneori agitaţie anxioasă;

c. psihoze maniaco-depresive (ciclice, alterne, bipolare) în care cele două stări alternează continuu sau sunt întrerupte de perioade de remisiune.

2. Psihopatii caracterizate prin predominanţa anomaliilor de caracter, egofilie, deficitul sentimentelor moral-sociale. Psihopaţii sunt conştienţi de acţiunile şi urmările acţiunilor lor, dar nu îşi pot

Scanned with OKEN Scanner

stăpâni pornirile (cleptomanie, mitomanie, perversiuni sexuale, toxicomanii, diverse forme de infracţionism).

3. Nevroze caracterizate prin preocuparea excesivă şi anxioasă pentru propria sănătate, cefalee, astenie, disforie, insomnie. Evaluarea critică a interrelaţiilor sociale este păstrată, dar pot exista alterări limitate de raţionament (obsesii, frică iraţională).

4. Tulburări psihice care apar în cadrul:

a. epilepsiilor;

b. intoxicaţiilor;

c. diverselor leziuni organice.

Clasificarea medicamentelor utilizate în terapia bolilor psihice:

1. Neuroleptice (Antipsihotice)

1.1. Derivaţi fenotiazinici:

a. derivaţi alifatici: Clorpromazina (Thorazine®);

b. derivaţi piperidinici: Thioridazina; (Thioridazine®);

c. derivaţi piperazinici:

* Trifluoperazina (Stelazine®);
* Perfenazina (Trilafon®);
* Flufenazina (Permitil®).

1.2. Derivaţi thioxanthenici:

* Tiotixen (Thiothixene®, Navane®);
* Clorprotixen (Taractan®).

1.3. Derivaţi butirofenonici:

* Haloperidol (Haloperidol®, Haldol®).

1.4. Medicaţie selectivă pe receptorii dopaminergici:

- difenilbutilpiperidine:

* Pimozid (Orap®)

1.5. Medicamente cu diferite structuri chimice:

a. derivaţi dihidroindolonici:

* Molindone (Moban®);

b. structuri triciclice (dibenzoxazepine):

* Loxapine (Loxitane®);

c. benzamide (strâns înrudite cu Metoclopramidă):

* Sulpiride.

Scanned with OKEN Scanner

2. Terapia cu litiu şi alte medicamente folosite în tratamentul tulburărilor afective bipolare:

* Carbonat de litiu;
* Acetat de litiu;
* Carbamazepina.

3. Antidepresive

3.1. Antidepresivele triciclice

a. cu formulă generală asemănătoare:

* Imipramina (Tofranil®);
* Desipramina (Pertofran®);
* Clomipramina (Anafranil®);
* Trimipramină (Surmontil®).

b. cu formulă generală asemănătoare:

* Amitriptilina (Laroxil®, Teperin®);
* Nortriptilina (Nortrilin®);
* Butriptilina.

c. cu formulă generală asemănătoare:

* Doxepin (Sinequan®);
* Protriptilin (Vivactil®).

3.2. Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) sau timeretice

a. Hidrazide:

* Fenelzine (Nardil®);
* Isocarboxazid (Marplan®).

b. Nehidrazide:

* Tranylcypromina (Parnate®);
* Dextroamfetamina.

3.3. Stimulanţi simpaticomimetici

- Dextroamphetamina;
- alte amfetamine;
- derivaţi sau amestecuri conţinând amfetamine:

* Pipradol;
* Metilphenidat.

3.4. Medicamente de generaţia "a doua"

* Nomifensina (Alival®, Merital®);
* Bupropion (Wellbutrin®);
* Mianserin (Tolvon®; Lerivon®);
* Viloxazin (Vivalan®);
* Zimeldine;

Scanned with OKEN Scanner

* Fluoxetine (Prozac®;
* Amoxapin (Asendin®) ;
* Maprotilin (Ludiomil®);
* Trazodon (Desyrel®).

4. Anxioliticele

4.1. Tratamentul anxietăţii din psihoze:

a. Neuroleptice:

b. Antidepresive.

4.2. În nevroze: benzodiazepine.

4.3. Anxiolitice noi:

* Buspirona (BuSpar®).

5. Psihoanalepticele

5.1. Metilxantinele:

* Cafeina;
* Teofilina.

5.2. Amfetaminele;

* Amfetamina (Benzedrin(+);
* Metamfetamina;
* Pipradrol;
* Fenmetrazina (Preludin®);

6. Analeptice

* Doxapram (Doxapram®, Dopram®);
* Pretchamida (Mycoren®, Karion®).

7. Psihotonice

* Meclofenoxat (Lucidril®);
* Piritinol;
* Piracetam (Piracetam(+), Nootropyl®) .

8. ß-blocante selective şi neselective, cu şi fără activitate intrinsecă, folosite în psihiatrie şi neurologie

9. Imunomodulatoare utilizate în schizofrenie

* Levamisol (Decaris®).

1. Neuroleptice (antipsihotice)

Se disting prin capacitatea de a inhiba halucinaţiile, autismul, ideaţia delirantă, simptome caracteristice unor maladii psihice grave (psihoze) şi de a influenţa favorabil unele psihopatii. De asemenea, reduc agitaţia, agresivitatea, ostilitatea şi anxietatea, efecte

farmacologice care, în măsură variabilă le posedă şi anxioliticele şi alte substanţe. Atenuează dinamica proceselor psihice, bolnavul este eliberat în parte de tulburările ce-l domină, este mai uşor de abordat în discuţia cu medicul, îngrijirea sa în spital, în familie şi integrarea sa socială sunt mult uşurate.

Mecanism de acţiune. Practic, toate neurolepticele sunt inhibitori competitivi ai receptorilor dopaminergici (DA). Pe de altă parte, agoniştii DA pot declanşa psihoze sau agrava pe cele existente, la fel ca şi eliberatorii de dopamină (de exemplu, amfetaminele). Totuşi, nu se poate afirma, deocamdată, că bolile psihice ameliorate de către neuroleptice sunt datorate creşterii nivelului cerebral de Dopamină sau creşterii sensibilităţii receptorilor respectivi.

În SNC, neuronii dopaminergici alcătuiesc mai multe sisteme neuronale:

- cu neuroni foarte scurţi, în retină şi bulbul olfactiv;
- cu neuroni de lungime medie, în hipotalamus (care proiectează în eminenţa mediană, hipofiză, nuclei laterali septali) şi în zona nervului motor dorsal al vagului, nervului tractului solitar şi substanţei cenuşii periapeductale;
- cu neuroni cu axoni lungi, în Locus niger (cu proiectare în striat) şi în tegmentumul ventral, plasaţi medial şi caudal faţă de Locus niger (cu proiecţii în sistemul limbic - nucleii septali, tuberculul olfactiv, amigdala şi alte structuri din lobul temporal, lobul prefrontal). Neuronii influenţează, deci, zone şi funcţii variate ale SNC şi este posibil ca efectele obţinute în bolile psihice să fie indirecte.

Se presupune că blocarea receptorilor D postsinaptici ai sistemului mezolimbic ar ameliora schizofrenia, iar blocarea celor corespunzători sistemului nigro-striat provoacă parkinsonismul medicamentos, iar acelor din sistemul tubero-infundibular determină hiperprolactinemia. Blocarea receptorilor D de către neuroleptice, duce la o ripostă cu creştere a turnover-ului Dopaminei, cu creşterea metaboliţilor Dopaminei şi o hipersensibilitate a receptorilor respectivi. Fenomenul este vizibil în special în striat şi explică apariţia diskineziei tardive în terapia cu neuroleptice. Blocarea sin-

tezei Dopaminei cu α-metiltirozină, reduce mult cantitatea de neuroleptic necesară menţinerii unui efect antipsihotic de valoare egală.

Structurile chimice ale substanţelor neuroleptice sunt prezentate în figură de mai jos:

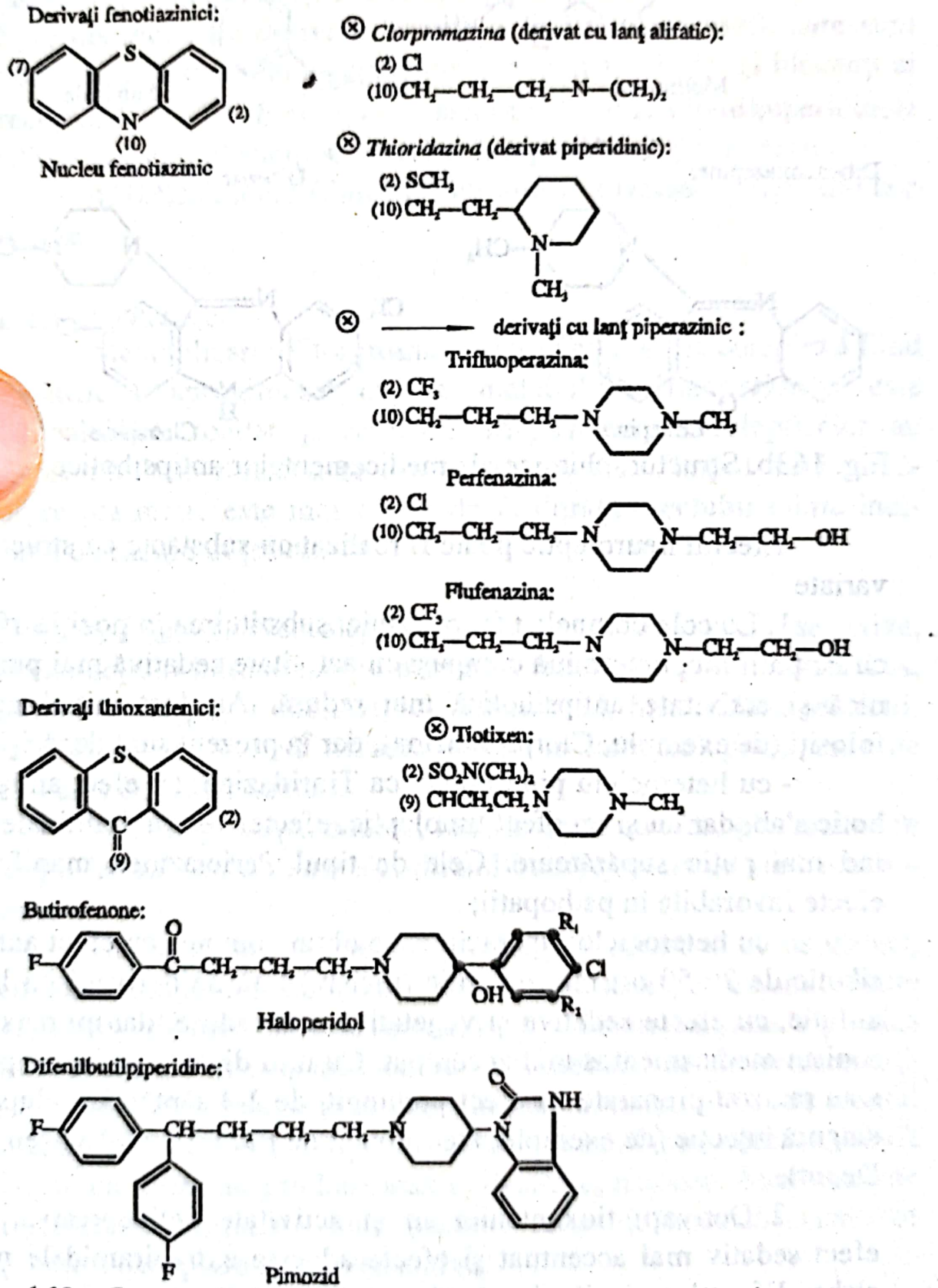
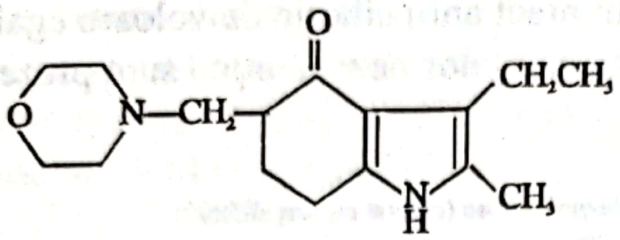


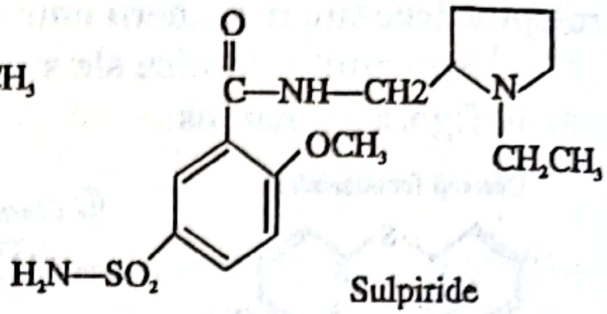
Fig. 163a. Structuri chimice ale medicamentelor antipsihotice

Dihidroindolone:



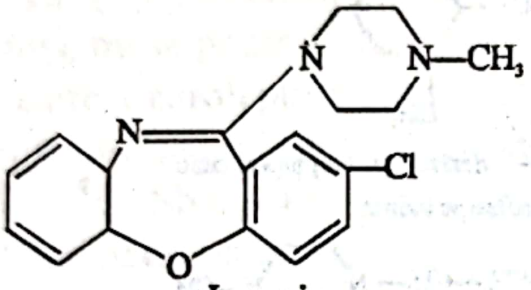
Molindone

Benzamide:



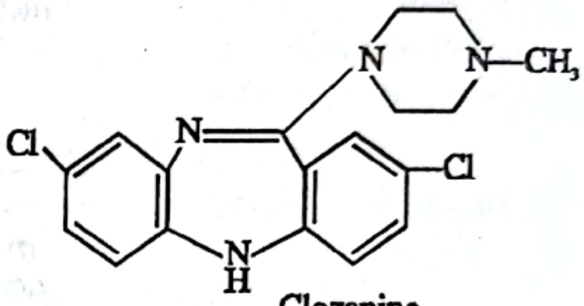
Sulpiride

Dibenzoxazepine:



Loxapine

Dibenzodiazepine:



Clozapine

Fig. 163b. Structuri chimice ale medicamentelor antipsihotice

Efectul neuroleptic poate fi realizat cu substanţe cu structuri variate.

1. La cele cu nucleu fenotiazinic, substituirea în poziţia 10: - cu lanţ alifatic, determină compuşi cu activitate sedativă mai puternică şi activitate antipsihotică mai redusă. Au fost iniţial mult folosiţi (de exemplu, Clorpromazina), dar în prezent sunt depăşiţi;

- cu heterociclu piperidinic, ca Tioridazina, au efect antipsihotic slab, dar au şi un efect timoleptic, efectele extrapiramidale fiind mai puţin supărătoare. Cele de tipul Periciazinei, manifestă efecte favorabile în psihopatii;

- cu heterociclu piperazinic, se obţin compuşi cu efect antipsihotic de 20-50 ori mai puternic (incisiv) faţă de derivaţii cu lanţ alifatic, cu efecte sedative şi vegetative mai reduse, dar cu parkinsonism medicamentos mai accentuat. Cu unii dintre aceşti compuşi s-au realizat preparate cu efect prelungit, de 2-4 săptămâni, după o singură injecţie (de exemplu, Decanoatul de Flufenazină-Lyogen® - Depot).

2. Derivaţii tioxantenici au şi activitate antidepresivă, cu efect sedativ mai accentuat şi efecte adverse extrapiramidale mai slabe. Efectul antipsihotic al Clorprotixen-ului este similar cu al

Scanned with OKEN Scanner

Clorpromazinei, iar cel al Tiotixen-ului este de aproximativ 10 ori mai puternic.

3. Butirofenonele sunt antipsihotice incisive, au structură foarte diferită de a fenotiazinelor şi a tioxantenelor. Difenilbutilpiperidinele sunt compuşi foarte apropiaţi de grupul butirofenonelor. Spre deosebire de derivaţii butirofenonici (Haloperidol), care sunt blocanţi neselectivi ai receptorilor dopaminergici, dar şi blocanţi ai receptorilor α-adrenergici centrali), difenilbutilpiperidinele (Pimozid) sunt blocanţi selectivi ai receptorilor dopaminergici.

4. Benzamidele (Sulpirid) au efecte adverse extrapiramidale reduse.

Farmacocinetică.

Metabolizarea Clorpromazinei este extrem de complexă fiind identificaţi aproximativ 60 de metaboliţi. Haloperidolul este N-dealchilat, oxidat şi conjugat. Majoritatea neurolepticelor au liposolubilitate ridicată, se leagă de proteine. Timpul de înjumătăţire plasmatic este mai scăzut decât durata efectului clinic indicând o retenţie în ţesuturi.

Farmacodinamie. Neurolepticele vechi erau mai puţin selective, aveau acţiuni inhibitoare pe numeroşi receptori în afara celor DA, inhibând receptorii cholinergici, adrenergici, histaminici, serotoninici. De aceea, aveau numeroase efecte farmacologice, resimţite mai ales ca efecte adverse.

Neurolepticele moderne, fenotiazinele cu ciclu piperazinic în lanţul lateral, butirofenonele, difenil-butilpiperidinele sunt mai selective.

La omul sănătos, neurolepticele provoacă o stare neplăcută, cu somnolenţă, însoţită uneori de nelinişte, agitaţie motorie, efecte vegetative (la medicaţia de tip mai vechi). Somnolenţa nu împiedică însă subiectul să răspundă corect la întrebări. Scade performanţa fizică şi intelectuală, este inhibată iniţiativa, interesul pentru mediul înconjurător este redus. Spre deosebire de inhibitorii difuzi ai SNC, creşterea dozei nu produce ataxie, disartrie, narcoză. Sunt inhibate reflexele condiţionate, sunt păstrate reflexele necondiţionate, se produce decuplare psiho-vegetativă.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii psihotici sunt sedaţi, cei cu autism devin mai comunicativi, agresivitatea şi impulsivitatea se reduc, după mai multe zile de tratament tind să dispară halucinaţiile, delirul, gândirea devine mai sistematizată, mai coerentă.

Indicaţii:

- formele acute ale schizofreniei, delirului, maniei;
- simptome de tip schizofrenic ce pot complica psihozele afective, boala Alzheimer, sindroame organice sau toxice (exemplu, halucinoza alcoolică);
- tulburări de caracter;
- suprimarea vomei (Proclorperazina, Thietilperazină), a sughiţului rezistent la alte terapii, a pruritului.

Efecte adverse:

- parkinsonism medicamentos;
- distonii acute;
- diskinezie tardivă (la 20-40 % din bolnavii trataţi cronic);
- ataxie;
- hiperprolactinemie;
- creştere în greutate;
- sindrom neuroleptic malign (idiosincrazie).

La medicaţia de tip vechi se înregistrează şi tulburări ale SNV, icter colostatic, agranulocitoză, depuneri de tip pigmentar în cornee şi cristalin. Tioridazina poate provoca leziuni de tipul retinitei pigmentare, iar la doze mari, aritmii cardiace. Nu sunt dovezi evidente asupra unei acţiuni teratogene.

Interacţiuni medicamentoase: potenţarea medicaţiei cu efect inhibitor asupra SNC.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Clorpromazina** (Thorazine®) are efect minim terapeutic la doza de 100 mg. Pentru administrarea pe cale orală, se prezintă sub formă de tablete de 10; 25; 50; 100; 200 mg sau sub formă de capsule care eliberează lent substanţa activă,având 30; 75; 150; 200; 300 mg sau sub formă de sirop, conţinând 10 mg/5 ml; 30 mg/ml; 100 mg/ml substanţă activă. Se mai poate administra i.m. (fiole cu

Scanned with OKEN Scanner

25 mg/ml) sau intrarectal (supozitoare cu 25; 100 mg/supozitor). Doza zilnică uzuală este de 100-1000 mg.

* **Thioridazina** (Mellaril®, Thioridazine®) are efect minim terapeutic la doză de 100 mg. Pentru administrarea pe cale orală se folosesc tablete de 10; 15; 25; 50; 100; 150; 200 mg sau sirop concentrat cu 30; 100 mg/ ml sau suspensie cu 25; 100 mg/5 ml. Doza zilnică uzuală este 100-800 mg.

* **Trifluoperazina** (Stelazine®, Suprazine®) are efect minim terapeutic la doză de 5 mg. Pentru administrarea pe cale orală se folosesc tablete de 1; 2; 5; 10 mg sau sirop concentrat cu 10 mg/ ml. Se poate administra şi i.m. (fiole cu 2 mg/ml). Doza zilnică uzuală este 5-60 mg.

* **Perphenazine** (Trilafon®) are efect minim terapeutic la doză de 10 mg. Pentru administrarea pe cale orală se folosesc tablete de 2; 4; 8; 16 mg sau sirop concentrat cu 16 mg/5 ml. Se poate administra şi i.v. sau i.m. (fiole cu 5 mg/ml). Doza zilnică uzuală este 20-60 mg.

* **Flufenazina** (Permitil®, Prolixin®) are efect minim terapeutic la doză de 2 mg. Pentru administrarea pe cale orală se folosesc tablete de 1; 2,5; 5; 10 mg sau sirop concentrat cu 5 mg/ml sau elixir cu 2,5 mg/5 ml. Se poate administra şi i.m. (fiole cu 2,5 mg/ml). Doza zilnică uzuală este 2-20 mg.

* **Tiotixen** (Navane®) are efect minim terapeutic la doză de 2 mg. Pentru administrarea pe cale orală se folosesc capsule de 1; 2; 5; 10; 20 sau sirop concentrat cu 5 mg/ml. Pentru administrare i.m. se folosesc fiole cu 2 mg/ml. Doza uzuală zilnică este 2-120 mg.

* **Clorprotixen** (Taractan®) se prezintă sub formă de tablete de 10; 25; 50; 100 mg sau sirop concentrat cu 100 mg/5 ml. Se administrează şi i.m. (fiole cu 12,5 mg/ml).

* **Haloperidol** (Haldol®) are efect minim terapeutic la doză de 2 mg. Pentru administrarea pe cale orală se folosesc tablete de 0,5; 1; 2; 5; 10; 20 mg sau sirop concentrat cu 2 mg/ml. Se administrează şi i.m. (fiole cu 5; 50; 100 mg/ml). Doza uzuală zilnică este 2-20 mg.

* **Pimozid** (Orap®) se administrează oral, sub formă de tablete de 2 mg.

Scanned with OKEN Scanner

* **Molindone** (Moban®) are efect minim terapeutic la doze de 10 mg. Pentru administrare orală se prezintă sub formă de tablete de 5; 10; 25; 50; 100 mg sau sirop concentrat cu 25 mg/ml. Doza zilnică uzuală este de 20-200 mg.

* **Loxapine** (Loxitane®) are efect minim terapeutic la doze de 10 mg. Pentru administrare orală se prezintă sub formă de tablete de 5; 10; 25; 50 mg sau sirop concentrat cu 2 mg/ml. Se poate administra i.m. (fiole cu 50 mg/ml). Doza zilnică uzuală este de 20-160 mg.

2. Terapia cu litiu şi alte medicamente folosite în tratamentul tulburărilor afective bipolare

2.1. Litiul este un metal alcalin, găsit normal ca oligoelement în organismul uman. Formează săruri uşor solubile în apă.îndoze terapeutice, nu influenţează psihicul omului sănătos. Reprezintă terapia de elecţie, curativă şi preventivă a stărilor maniacale. Deoarece efectul terapeutic apare abia după 2-3 săptămâni de tratament, este necesară asocierea cu un neuroleptic pentru această durată. În psihozele ciclice, terapia continuă măreşte intervalele dintre episoadele maniacale şi, implicit, pe cele dintre episoadele depresive, uneori până la completa lor dispariţie. În afara psihozei ciclice, stările depresive nu sunt influenţate de litiu. În stările maniacale normalizează manifestările patologice, fără a influenţa funcţile psihice rămase normale. Nu provoacă somnolenţă.

Sărurile de litiu, administrate oral, sunt repede resorbite. Litiul nu se leagă de proteinele sanguine, este eliminat mai ales prin rinichi. Excreţia litiului este încetinită de ingestia redusă de sodiu şi accelerată de un aport crescut.

Efecte adverse:

- la doze terapeutice pot apare tremurături fine, iar la supradozare, tremurăturile se accentuează;
- ameţeli, ataxie, confuzie mintală, convulsii;
- diaree, poliurie.

Contraindicaţii:

- sarcină;
- insuficienţă cardiacă, coronariană, hipertensiune arterială;
- insuficienţă renală;

Scanned with OKEN Scanner

- leziuni cerebrale;
- diete fără sodiu, terapie cu saluretice.

Precauţii.

Indicele terapeutic este mic, intoxicaţia poate fi mortală. Se controlează nivelul plasmatic, care în faza acută trebuie să fie între 0,9-1,4 mEq/l, iar în terapia cronică 0,5-1 mEq/l

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Carbonatul de litiu** se prezintă sub formă de capsule de 150; 300; 600 mg sau sub formă de tablete de 300 mg sau sub formă de tablete care eliberează lent substanţă activă, având 300; 450 mg sau sub formă de sirop cu 8 mEq/5 ml (300 mg carbonat de litiu = 8 mEq Li^+). Se administrează oral, în 3-4 prize/zi, doza utilizată în mania acută fiind de până la 1800 mg/zi, iar în terapia cronică 750-1500 mg/zi.

2.2. Carbamazepina se poate utiliza în tratamentul tulburărilor afective bipolare, ca o alternativă la terapia cu litiu. Ea poate fi utilizată nu numai în tratamentul maniei acute, ci chiar în terapia profilactică. Uneori efectele sale secundare sunt mai mici decât ale terapiei cu litiu. Dozele utilizate sunt 800-1000 mg/zi.

3. Antidepresivele

Stările depresive sunt cel mai des întâlnite dintre psihoze. Ele se pot clasifica în:

- endogene (aproximativ 25 % din cazuri), se instalează fără cauză aparentă, la orice vârstă, au caracter familial;
- reactive (aproximativ 60-65 % din cazuri), apar după evenimente pe care bolnavul le resimte ca pierderi importante pentru el (moartea unor persoane apropiate, pierderi materiale, pierderea prestigiului), instalarea unor infirmităţi, boli cronice, cancer, stări toxice provocate de boală, medicamente sau alte tipuri de intoxicaţii, fenomenele de involuţie cerebrală;
- maniaco-depresive (10-15 % din cazuri).

Depresiunile endogene răspund în general bine la terapie, cele reactive se vindecă deseori cu timpul, răspunsul la tratament este variabil. Ori de câte ori există factori organici identificabili, va

Scanned with OKEN Scanner

face întâi o terapie adecvată. În psihozele ciclice se stabilizează tonusul afectiv cu litiu, în fazele de depresiune se administrează antidepresive.

Sunt cunoscute numeroase structuri chimice care posedă activitate antidepresivă, iar numărul lor este în continuă creştere.

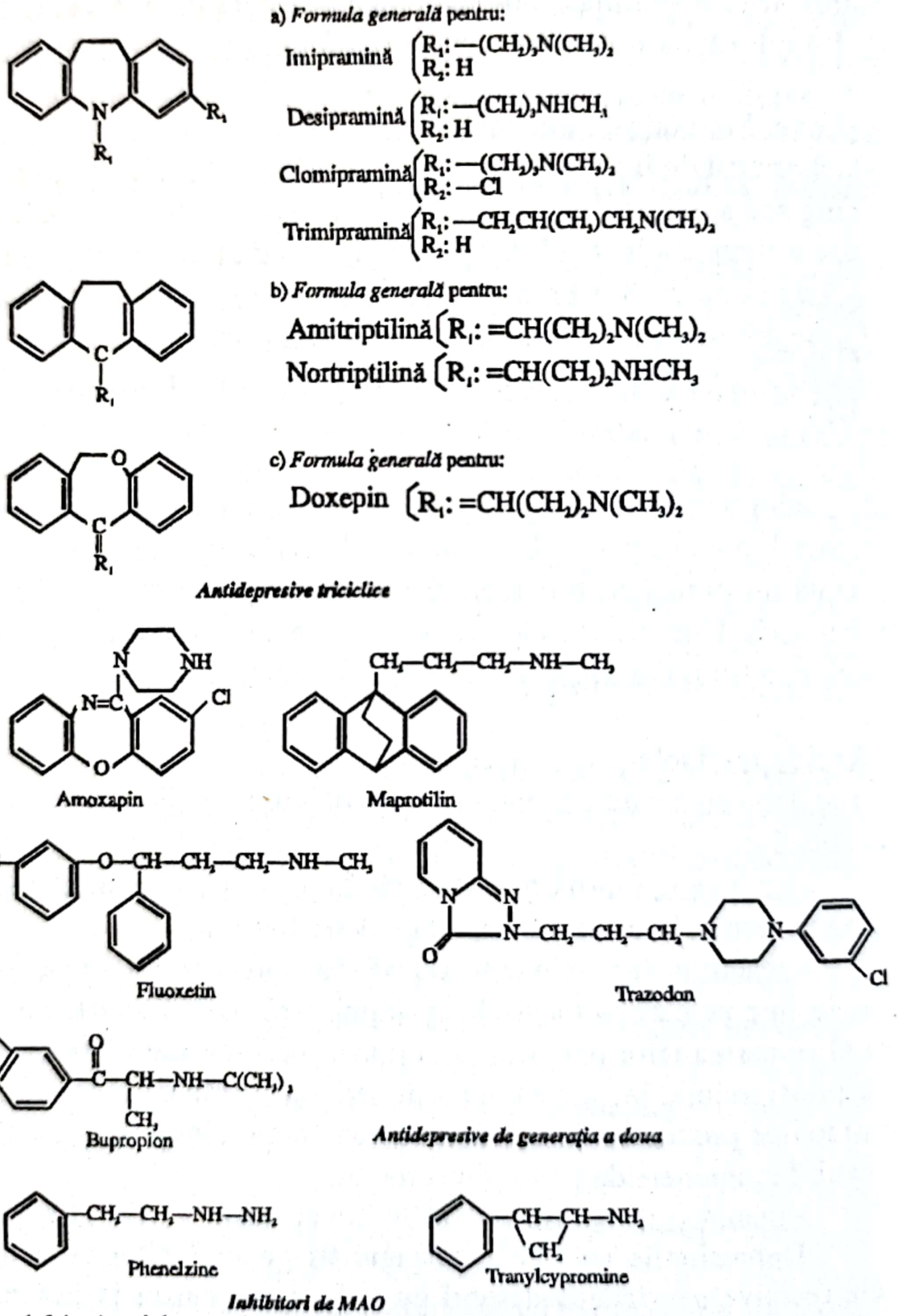


Fig. 164. Antidepresive

Medicamentele folosite în prezent, se pot grupa astfel:

a. antidepresive triciclice:

- cu formulă generală asemănătoare (fig. 164a):

* Imipramina (Tofranil®);
* Desipramina (Pertofran®);
* Clomipramina (Anafranil®);
* Trimipramină (Surmontil®).

- cu formulă generală asemănătoare (fig. 164b):

* Amitriptilina (Laroxil®, Teperin®);
* Nortriptilina (Nortrilin®);
* Butriptilina.

- cu formulă generală asemănătoare (fig. 164c):

* Doxepin (Sinequan®, Doxepin®);
* Protriptilin (Vivactil®).

b. inhibitori de monoaminooxidază;

c. simpaticomimetice centrale;

d. antidepresive de generaţie a doua:

* Nomifensina (Alival®, Merital®), cu structură tetraciclică;
* Bupropion (Wellbutrin®) cu structură triciclică;
* Mianserin (Tolvon®; Lerivon®),cu structură tetraciclică;
* Viloxazin (Vivalan®) cu structură biciclică;
* Zimeldine cu structură biciclică;
* Fluoxetine cu structură triciclică;
* Amoxapin (Asendin®), derivat dibenzoxazepinic, cu structură triciclică;
* Maprotilin (Ludiomil®) cu structură tetraciclică;
* Trazodon (Desyrel®) cu structură triciclică.

Farmacocinetică. Pentru cele mai multe triciclice, absorbţia este incompletă. Metabolizarea se realizează în proporţie semnificativă la primul pasaj hepatic. Se leagă puternic de proteine, sunt relativ puternic liposolubile, volumele de distribuţie sunt relativ mari.

Triciclicele sunt metabolizate pe două căi majore:

- transformarea nucleului ciclic în care sunt implicate hidroxilarea nucleului şi glicuronoconjugarea;
- alterarea lanţului secundar alifatic, iniţial având loc demetilarea nitrogenului.

Scanned with OKEN Scanner

Monodemetilarea aminelor terţiare conduce la metaboliţi activi, cum ar fi desipramina şi nortriptilina. Proporţia metaboliţilor monodemetilaţi variază de la un pacient la altul.

IMAO produc o inhibare a MAO, care persistă chiar după ce medicamentul nu mai este detectabil în plasmă.

Medicamentele de generaţia a doua au proprietăţi farmacocinetice similare cu cele ale medicamentelor triciclice. Unele dintre ele prezintă o cardiotoxicitate scăzută faţă de a medicamentelor triciclice.

Farmacodinamie. Imipramina, care diferă de Clorpromazină prin prezenţa în inelul central a 2 atomi de carbon în locul atomului de sulf, a fost experimentată la scurt timp după apariţia neuroleptice-lor, urmărindu-se obţinerea unui nou neuroleptic. Efectele scontate nu au apărut, dar la experimentarea clinică s-a observat ameliorarea tulburărilor de tip depresiv. Spre deosebire de fenotiazine, unde structura triciclică este plană, la antidepresivele triciclice ea formează un unghi diedru.

S-au realizat numeroase structuri analoge cu neuroleptice fenotiazinice, tioxantenice, etc. Mai recent, în cadrul medicamentelor de generaţia a doua s-au realizat antidepresive tetraciclice, precum şi alte structuri ce se depărtează tot mai mult de cele folosite iniţial. Antidepresivele triciclice şi cele de generaţia a doua au efecte antidepresive similare, dar cele din generaţia a doua au mai puţine efecte adverse, iar efectul lor terapeutic se instalează uneori mai rapid.

Principalele efecte adverse ale triciclicelor sunt:

- activitatea cholinolitică;
- toxicitatea cardiacă (efect inotrop negativ, prelungirea intervalelor P-P şi QRS), care le contraindică la bolnavii cu cardiopatii, hipertiroidii.

Aceste efecte adverse sunt foarte reduse la Viloxazin, Nomifensin, Maprotilin, practic absente la Mianserin (care poate fi folosit şi la bolnavii cu glaucom sau hipertrofie de prostată).

La epilepticii trataţi cu antidepresive, este, de obicei, nevoie să se mărească dozele de anticonvulsivante.

Scanned with OKEN Scanner

Inhibitorii de MAO (atât hidrazidele, cât şi nehidrazidele) inhibă neselectiv, atât MAO-A, cât şi MAO-B. Hidrazidele se combină ireversibil cu MAO, iar nehidrazidele nu se leagă ireversibil cu enzima, dar acţiunea de inhibare enzimatică este prelungită. Inhibitorii de MAO se folosesc numai în cazurile care nu cedează la medicaţia descrisă mai sus sau la electroşoc. În general, procentul succeselor terapeutice după inhibitori MAO, este mai mic decât după medicaţia triciclică sau din generaţia a doua, efectele adverse sunt mai numeroase. Nu pot fi asociaţi cu antidepresivele triciclice sau de generaţia a doua. Potenţează medicaţia simpaticomimetică, se pot produce accidente după ingerarea de alimente ce conţin tiramină (brânzeturi, vinuri), pe lângă inhibarea ireversibilă a MAO, inhibă şi alte enzime, provocând uneori leziuni hepatice letale.

Simpaticomimeticele centrale, de tipul amfetaminelor au acţiune slabă antidepresivă, dar pot fi asociate uneori la terapie. În terapii de scurtă durată s-au obţinut rezultate rapide (48 ore) după perfuzii i.v. de Salbutamol, 3-6 mg/zi, diluat în soluţie izotonică de glucoză.

Mecanismul de acţiune al antidepresivelor nu este pe deplin elucidat. Cele triciclice blochează în SNC mecanismele de recaptare ale sodiului şi 5-HT, dar unele blochează numai una dintre recaptări, iar Mianserinul nu blochează pe nici unul şi, totuşi, are efect terapeutic foarte bun. Pe de altă parte, alţi inhibitori şi mai puternici ai recaptării, nu au efect antidepresiv.

Dintre antidepresivele de generaţia a doua, Zimeldinul şi Fluoxetinul se pare că sunt blocanţi selectivi ai captării serotoninei de către terminaţiile nervoase, fiind lipsiţi de efecte pe receptorii muscarinici, α-adrenergici şi 5-HT_2.

Indicaţii:

- stări depresive;
- enurezis (triciclicele);
- durerea cronică (când nu are un diagnostic cert se folosesc triciclicele).

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Imipramina** (Tofranil®) are timp de înjumătăţire plasmatic de 9-24 ore. Se administrează oral (tablete de 10; 25; 50 mg) sau i.m. (fiole cu 25 mg/2 ml). Doza la adult este de 75-200 mg/zi.

* **Desipramina** (Pertofran®) are timp de înjumătăţire plasmatic de 14-62 ore. Se prezintă sub formă de tablete de 10; 25; 50; 75; 100; 150 mg sau sub formă de capsule de 10; 50 mg. Doza la adult este de 75-200 mg/zi.

* **Clomipramina** (Anafranil®) are timp de înjumătăţire plasmatic de 22-84 ore. Doza la adult este de 75-200 mg/zi.

* **Trimipramină** (Surmontil®) se prezintă sub formă de capsule de 25; 50; 100 mg. Doza la adult este de 75-200 mg/zi.

* **Amitriptilina** (Laroxil®, Teperin®) are timp de înjumătăţire plasmatic de 31-46 ore. Se prezintă sub formă de tablete de 10; 25; 50; 75; 100; 150 mg pentru administrare orală sau sub formă de fiole cu 10 mg/ml pentru administrare i.m.. Doza la adult este de 75-200 mg/zi.

* **Nortriptilina** (Nortrilin®) are timp de înjumătăţire plasmatic de 18-93 ore. Se prezintă sub formă de capsule de 10; 25; 50; 75 mg sau sub formă de soluţie cu 10 mg substanţă activă/5 ml. Doza la adult este de 75-150 mg/zi.

* **Doxepin** (Sinequan®) are timp de înjumătăţire plasmatic de 8-24 ore. Se prezintă sub formă de capsule de 10; 25; 50; 75; 100; 150 mg şi sub formă de soluţie concentrată cu 5 mg/ml. Doza la adult este de 75-300 mg/zi.

* **Protriptilin** (Vivactil®) are timp de înjumătăţire plasmatic de 54-198 ore. Se prezintă sub formă de tablete de 5 şi 10 mg, pentru-administrare pe cale orală. Doza uzuală la adult este de 20-40 mg/zi.

* **Bupropion** (Wellbutrin®) are un timp de înjumătăţire plasmatic de 11-14 ore. Se prezintă sub formă de tablete de 75 şi 100 mg, pentru administrare pe cale orală. Doza la adult este de 200-400 mg/zi.

* **Fluoxetine** (Prozac®) are un timp de înjumătăţire plasmatic de 24-96 ore. Se prezintă sub formă de pulbere conţinând 20 mg substanţă activă, pentru administrare orală. Doza la adult este de 20-80 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

* **Amoxapin** (Asendin®) are un timp de înjumătăţire plasmatic de 8 ore. Se prezintă sub formă de tablete de 25, 50, 100 şi 150 mg, pentru administrare orală. Doza la adult este de 150-300 mg/zi.
* **Maprotilin** (Ludiomil®) are un timp de înjumătăţire plasmatic de 21-52 ore. Se prezintă sub formă de tablete de 25, 50 şi 75 mg, pentru administrare orală. Doza la adult este de 75-300 mg/zi.
* **Trazodon** (Desyrel®) are un timp de înjumătăţire plasmatic de 4-9 ore. Se prezintă sub formă de tablete de 50, 100, 150 şi 300 mg, pentru administrare orală. Doza la adult este de 50-600 mg/zi.
* **Isocarboxazid** (Marplan®) se prezintă sub formă de tablete de 10 mg, pentru administrare pe cale orală. Doza la adult este de 20-50 mg/zi.
* **Phenelzine** (Nardil®) se prezintă sub formă de tablete de 15 mg, pentru administrare pe cale orală. Doza la adult este de 45-75 mg/zi.
* **Tranylcypromine** (Parnate®) se prezintă sub formă de tablete de 10 mg, pentru administrare pe cale orală. Doza la adult este de 10-30 mg/zi.

4. Anxiolitice

Anxietatea (frică fără motiv real) este un simptom ce însoţeşte multe boli psihice, intoxicaţii, tulburări de altă natură (menopauză, hipotensiune etc.), dar poate apare şi ca simptom izolat. Anxietatea ce însoţeşte deseori psihozele cedează de obicei la terapia de fond administrată (neuroleptice, antidepresive). Anxietatea apărută în cadrul nevrozelor şi a altor maladii este tratată cu Benzodiazepine, mai rar cu Meprobamat (vezi capitolul "Sedative-Hipnotice).

Anxioliticele sunt medicamente simptomatice, ele nu vindecă nici una dintre tulburările de fond ale personalităţii sau ale capacităţii de adaptare, dar fac ca individul să se simtă mai puţin incomodat de dificultăţile sale de adaptare şi să nu mai fie tulburat de anxietatea derivată. În administrarea cronică pot modifica personalitatea, reduc randamentul intelectual, diminuează iniţiativa cu o tendinţă de degajare faţă de responsabilităţi, scad excitabilitatea, precum şi afectivitatea.

Scanned with OKEN Scanner

O substanţă relativ nou introdusă în terapie, selectiv anxiolitică, fără efecte sedative este Buspirona (fig. 165):

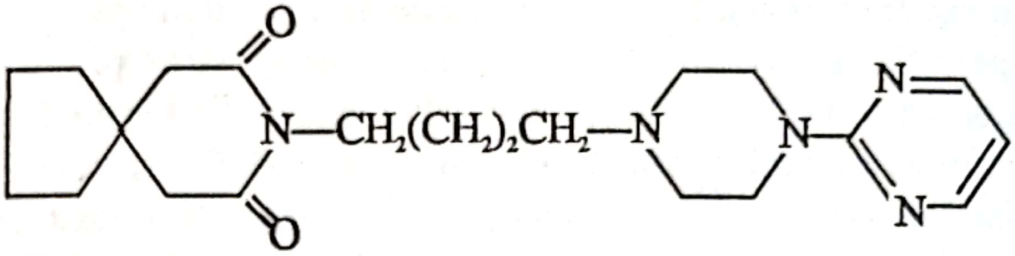


Fig. 165. Buspirona

Buspirona (BuSpar®) se administrează pe cale orală, fiind metabolizată în ficat. În final, se formează un singur metabolit activ al acesteia. Buspirona nu interacţionează cu sistemul GABA-ergic, ci, s-ar părea că, efectul său anxiolitic se datorează interacţiunii cu receptorii 5-HT_{1A}. Acest medicament potenţează într-o mai mică măsură decât sedatiele-hipnoticele convenţionale actiunile deprimante ale alcoolului. Buspirona este un medicament "anxioselectiv", dar această acţiune se instalează cam într-o săptămână şi face ca această substanţă să fie eficientă mai ales în stările de anxietate cronică. Deşi nu este un sedativ puternic, Buspirona poate determina somnolenţă şi stare de confuzie, impunându-se prudenţă în cazul administrării concomitente cu alte medicamente deprimante ale SNC, inclusiv alcoolul.

Se prezintă sub formă de tablete de 5 şi 10 mg, pentru administrare orală.

5. Psihoanaleptice

Psihoanalepticele pot îndepărta temporar starea de oboseală sau somnolenţă, reducând performanţa psihică, acuitatea senzorială şi reactivitatea motorie la/către nivelul de funcţionare normal al organismului odihnit. Efectele sunt mai puţin importante la individul odihnit. La doze mari pot tulbura funcţiile psihice.

Dintre acestea, se folosesc pe scară largă Metilxantinele (Cafeina, Teofilina) şi Amfetaminele.

Scanned with OKEN Scanner

5.1. Metilxantinele sunt obţinute din plante (Coffea arabica,Thea sinensis, Cola vera, Ilex paraguayensis) sau prin sinteză. În formă pură, sunt folosite ca medicamente cu administrare pe cale orală sau injectabilă,iar în formă brută pentru prepararea băuturilor de agrement.

Din punct de vedere al structurii lor chimice Cafeina este o 1,3,7-trimetilxantină, iar Teofilina este o 3,7-dimetilxantină (Vezi capitolul corespunzător din cadrul "Substanţelor cu acţiune pe musculatura netedă").

Mecanismul de acţiune al Metilxantinelor este prezentat în acelaşi capitol menţionat mai sus.

* **Cafeina** se găseşte, în principal, în boabele de cafea (Coffea arabica) şi în frunzele de ceai (Camellia thea). Conţinutul este de 0,75-1,5% pentru boabele de cafea şi 2-3% pentru frunzele de ceai.

Cafeina este un stimulant psihomotor, cu efect de intensitate moderată, care se menţine până la 8 ore. Are, deci, efect analeptic (de stimulare a centrilor respiratori şi vasomotori bulbari). Dozele obişnuite de 100-200 mg provoacă o senzaţie de vioiciune, atenuează oboseala, cresc capacitatea de efort intelectual şi fizic. Performanţele psihomotorii pot fi ameliorate (cu excepţia celor care presupun activităţi motorii de mare fineţe). O doză unică mare (250-300 mg) produce iritabilitate, nervozitate, tremor, insomnie, durere epigastrică. Aceaşi doză, administrată la consumatorii de cafea, determină o senzaţie de bine, vioiciune şi scăderea iritabilităţii.

Cafeina se absoarbe bine în intestin. Se distribuie în tot organismul şi realizează concentraţii mari la nivel cerebral. Este metabolizată aproape în întregime în ficat. Timpul de înjumătăţire plasmatic este, la adult, de 4 ore (creşte în afecţiunile hepatice). Principalii produşi de metabolism (acidul 1-metiluric şi 1-metilxantina) se elimină pa cale urinară.

Indicaţii:

- tratamentul intoxicaţiei acute cu băuturi alcoolice;
- tratamentul migrenei şi altor tipuri de cefalee vasculară eventual în asociaţie cu analgezice sau ergotamină;
- colaps prin insuficienţă miocardică acută.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii:

- afecţiuni coronariene;
- aritmii;
- ulcere gastro-duodenale;
- persoane cu insomnie;
- copii (la care efectul excitant poate fi marcat).

Preparate, Mod de administrare, Doze.

Preparatele cu cafeină conţin:

- cafeină bază;
- cafeină sub formă de săruri: cafeină natriubenzoică şi cafeină citrică.

Atât cafeina natriubenzoică, cât şi cafeina citrică, au un conţinut de circa 50 % din alcaloidul activ.

Preparatul Cofein natriu benzoic(+) se prezintă sub formă de soluţie apoasă conţinând codeină şi benzoat de sodiu, 250 mg/1 ml, în fiole de 1 ml.

În intoxicaţia acută cu alcool, se administrează 100-500 mg odată, s.c., fără a depăşi 1,5 g/zi.

Administrată oral, în doză de 100 mg, este uneori utilă pentru tratamentul migrenei sau a altor tipuri de cefalei. În migrenă este avantajoasă asocierea cu ergotamina (Cofedol(+)), căreia îi favorizează absorbţia intestinală. Mici cantităţi de cafeină (50 mg) sunt conţinute în numeroase preparate "antinevralgice" .

În ceai, Cafeina se află sub formă legată. Scindarea legăturii în intestin cere oarecare timp, de aceea infuziile de ceai au un efect mai puţin brusc, dar de durată mai lungă, decât băuturile preparate din cafea.

* **Teofilina**, alcaloid xantinic înrudit cu Cafeina, are,pe lângă acţiunea bronhodilatatoare musculotropă şi efect de stimulare a SNC. Deoarece este puţin solubilă, se foloseşte în terapie mai ales sub forma unui complex cu etilendiamina - Aminofilina ®, care are aceleaşi proprietăţi farmacologice, dar este mai solubilă (pentru detalii, vezi capitolul "Substanţe cu acţiune pe musculatura netedă").

Scanned with OKEN Scanner

5.2. Amfetaminele

Au efect puternic dar sunt utilizate limitat. Au structuri şi efecte apropiate de ale catecholaminelor, de care se deosebesc prin capacitatea de a pătrunde în SNC. La nivelul SNC eliberează dopamina şi noradrenalina, care stimulează receptorii respectivi, au o slabă acţiune pe receptorul pentru noradrenalina, inhibă recaptarea catecholaminelor eliberate şi au o slabă acţiune de inhibitori ai MAO. Stimulează scoarţa direct, iar, prin intermediul formaţiei reticulate, indirect, acţionează asupra sistemului limbic şi nigro-striat.

Amfetaminele prezintă efecte euforizante (detaliile sunt prezentate în capitolul "Euforizante şi psihotomimetice").

Dozele terapeutice de Amfetamine determină la om, fenomene de excitaţie psihică, cu îndepărtarea stării de oboseală. Aceste efecte sunt însoţite de o stare de bună dispoziţie, iniţiativă, posibilitate de concentrare mărită, exuberanţa, activitate motorie sporită. Capacitatea de a realiza performanţe psihomotorii este crescută cantitativ, mai ales atunci când este grevată de oboseală şi lipsa de somn. Activităţile mentale simple sunt ameliorate. Dozele mari de Amfetamine pot îmbunătăţi randamentul sportivilor. Nevoia de somn este micşorată şi întârziată, durata somnului rapid este mult diminuată.

Reacţiile psihice la Amfetamine prezintă variaţii individuale mari. La unele persoane, în loc de euforie, Amfetaminele produc disforie, agitaţie, confuzie, anxietate, somnolenţă, fenomene vegetative neplăcute.

Amfetaminele prezintă şi efecte anorexigene. Scad apetitul şi uşurează respectarea dietei hipocalorice de către obezi, favorizând pierderea în greutate. Efectul anorexigen este atribuit în principal efectelor Amfetaminelor asupra centrului hipotalamic al alimentaţiei şi corespunde, probabil, unei acţiuni de eliberare a dopaminei. Amfetamina are şi efecte simpaticomimetice, care se traduc prin creşterea tensiunii arteriale, bronhodilataţie slabă, contracţia sfincterului vezici urinare şi relaxarea detrusorului, creşterea moderată a lipemiei. Aceste efecte sunt atribuite acţiunii simpaticomimetice indirecte, de eliberare a noradrenalinei din terminaţiile simpatice, la periferie.

După administrare pe cale orală, Amfetamina se absoarbe bine la nivelul mucoasei intestinale. După administrare i.m. se ab-

Scanned with OKEN Scanner

soarbe foarte repede, având o acţiune brutală. Prezintă un timp de înjumătăţire plasmatic de 7-14 ore. Metabolizarea se realizează în ficat, iar eliminarea se face la nivel renal sub formă de metaboliţi (vezi capitolul "SNV").

Indicaţii:

- pentru efectul stimulant psihomotor, este utilizată numai în situaţii deosebite, care solicită acut şi în mod obligatoriu creşterea performanţelor psihomotorii şi îndepărtarea senzaţiei de oboseală;
- la bolnavii cu narcolepsie, Amfetamina permite controlul crizelor de somn, fără să modifice starea de catalepsie;
- sindromul hiperkinetic al copiilor (sindrom de deficit de atenţie);
- în boala Parkinson, ca medicaţie adjuvantă, fiind indicată mai ales la persoanele care nu suportă Levodopa;
- în epilepsie, în unele crize de petit mal şi pentru antagonizarea efectelor deprimante centrale ale unor antiepileptice;
- enurezis nocturn (pentru diminuarea profunzimii somnului şi pentru creşterea tonusului sfincterului vezicii urinare).

Contraindicaţii:

- cardiaci, coronarieni şi hipertensivi;
- hipertiroidieni;
- glaucom;
- schizofrenie şi psihoza maniaco-depresivă;
- la cei cu antecedente familiale de sindrom Tourette (sindrom caracterizat prin ticuri motorii şi fonice);
- labilitate psihică, anxietate, agitaţie psihomotorie, insomnie.

Utilizarea în timpul sarcinii se face cu multă prudenţă.

În insuficienţa renală se reduc dozele.

Deşi este foarte activă, Amfetamina prezintă utilizări limitate, din cauza caracterului agresiv al efectelor sale pe SNC.

Reacţii adverse:

- agitaţie;
- nelinişte;
- insomnie;

Scanned with OKEN Scanner

- ameţeli;
- tremurături;
- uscăciunea gurii;
- greţuri, constipaţie, diaree.

Dozele mari pot provoca: HTA, tahicardie, aritmii, reacţii psihotice.

Abuzul cronic de Amfetamine dezvoltă dependenţă psihică (vezi capitolul "Euforizante şi psihotomimetice").

Intoxicaţia acută cu Amfetamine determină:

- simptome vegetative: HTA (mai rar hipotensiune), paloare, dureri anginoase, aritmii, frisoane, sudoraţie;
- reacţii psihotice de tip paranoid (evidenţiate în mod obişnuit, la doze care depăşesc 100 mg).

Doza letală se situează în jurul a 1 g.

Tratamentul intoxicaţiei acute este simptomatic:

- barbiturice sau Cloralhidrat, pentru sedare;
- Clorpromazină, alte fenotiazine sau Haloperidol, pentru combaterea fenomenelor psihotice;
- blocante α-adrenergice, eventual nitriţi organici, pentru scăderea tensiunii arteriale.

Eliminarea substanţei trebuie grăbită prin forţarea diurezei, folosind Furosemid sau Manitol. Se poate acidifia urina prin administrarea Clorurii de amoniu.

Interacţiuni medicamentoase:

Asocierea cu IMAO poate provoca reacţii adverse severe, de aceea, Amfetamina nu trebuie administrată în timpul tratamentului cu aceste antidepresive şi timp de 10 zile de la întreruperea tratamentului.

Folosirea concomitentă cu antidepresivele triciclice nu este avantajoasă. Asocierea cu medicamente vasoconstrictoare trebuie făcută cu multă precauţie, deoarece pot rezulta creşteri periculoase ale tensiunii arteriale. Efectul antihipertensiv al Guanetidinei şi al Metildopei este antagonizat de Amfetamine.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

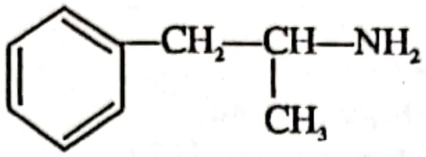


Fig. 166. Amfetamina

* **Amfetamina** (Amphetamine®) se prezintă sub formă de tablete, conţinând un amestec racemic (tablete de 5 şi 10 mg), pentru administrare orală. Doze: 3-6 mg x 2(3)/zi, ultima doză fiind administrată înainte de orele 16, pentru a evita insomnia nocturnă. La bolnavii cu narcolepsie, doza zilnică este de 6-60 mg, împărţită în doze parţiale. La copii cu sindrom hiperkinetic (copii mai mari de 3 ani), doza este de 18-27 mg/zi, împărţită în 3 doze parţiale; se administrează în cure prelungite, separate, eventual, prin pauze în timpul vacanţelor.

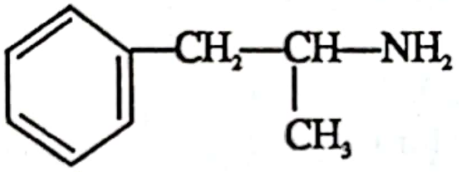


Fig. 167. Dextroamfetamina

* **Dextroamphetamine** (Dextroamphetamine®, Dexedrine®) se prezintă sub formă de tablete de 5 şi 10 mg, sub formă de capsule de 5, 10 şi 15 mg cu eliberare lentă a substanţei active şi sub formă de elixir conţinând 5 mg/5 ml, pentru administrare orală.

* **Methamphetamine** (Methamphetamine®, Desoxyn®) se prezintă sub formă de tablete de 5 şi 10 mg şi tablete de 5 şi 10 mg cu eliberare lentă a substanţei active. Doze: 2,5-10 mg/zi.

* **Methylphenidate** (Methylphenidate®, Ritalin®) se prezintă sub formă de tablete de 5, 10 şi 20 mg şi sub formă de tablete de 20 mg cu eliberare lentă a substanţei active. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 1-2 ore.Doze: 10 mg x 1(2)/zi putând creşte la nevoie până la 60 mg/zi, fără a depăşi această doză.

Scanned with OKEN Scanner

* **Phenmetrazine** (Preludin®)

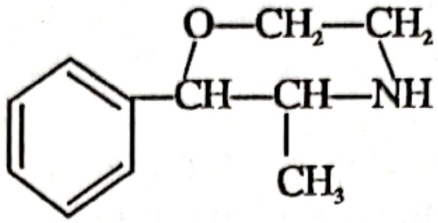


Fig. 168. Fenmetrazina

Se prezintă sub formă de tablete de 75 mg cu eliberare lentă a substanţei active, pentru administrare orală. Produce şi efecte de excitaţie sexuală, putând provoca chiar orgasm.

6. Analeptice

Analepticele sunt puţin folosite în practica medicală, fiind indicate în inhibiţii toxice ale centrului respirator, atunci când nu este disponibil un aparat de respiraţie artificial. Analepticele respiratorii sunt excitante ale SNC, capabile să stimuleze respiraţia, mai mult sau mai puţin selectiv. Limitarea utilizării lor în practica medicală este datorată indicelui terapeutic mic şi duratei scurte a efectului. Sunt indicate la pulmonarii cu insuficienţă respiratorie, însoţită de hipoxemie şi hipercapnie. Indicarea pentru tratamentul comei, provocată de intoxicaţia cu deprimante centrale, nu este raţională, deoarece dozele real eficiente pot provoca convulsii.

* **Doxapramul** (Doxapram®, Dopram®) stimulează respiraţia, atât prin excitarea centrilor bulbari, cât şi prin acţionarea chemoreceptorilor carotidieni. Se produce o creştere a volumului de aer curent, cu ameliorarea ventilaţiei alveolare, fenomene mai evidente în condiţiile administrării i.v.

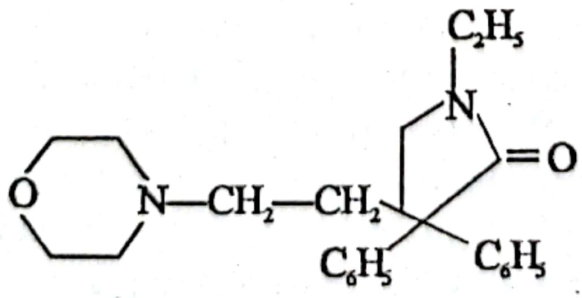


Fig. 169. Doxapram

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii: insuficienţă respiratorie cronică, cu hipoxie şi hipercapnie, de exemplu, în bronşitele cronice obstructive. Estę util şi pentru reanimarea după anestezia generală, grăbind trezirea şi stimulând respiraţia deprimată (injectare i.v., 60 mg).

Doxapramul este relativ bine suportat.

Contraindicaţii:

- epilepsie;
- astmatici în criză;
- accidente vasculare cerebrale recente (în special nu se administrează pe cale i.v.).

Nu se asociază cu IMAO.

Reacţii adverse pot apare atunci când perfuzia i.v. se face prea repede sau când se injectează i.v. la bolnavii aproape treziţi din anestezie. În aceste condiţii pot apare: tuse, greţuri, vărsături, stare de nelinişte, HTA, tahicardie, aritmii, cefalee, senzaţie de căldură, hipersudoraţie, tremor, hipertonie musculară şi, în cazuri extreme, convulsii clonice.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se administrează pe cale orală, în doze de 300 mg x 1(2)/zi. Administrat în perfuzii i.v. (caz în care efectul durează numai 2-10 minute), în doze de 5-7 mg/kgc/zi, cu o viteză a perfuziei de 100 mg/oră, poate corecta insuficienţa respiratorie acută, manifestată pe fondul unei bronhopneumopatii cronice obstructive.

* **Pretchamida** (Mycoren®, Karion®) este un amestec injectabil de crotothamidă şi cropropamidă, cu acţiune analeptică relativ selectivă asupra centrilor respiratori. Prezintă aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi Doxapramul. Se administrează pe cale i.v.

Scanned with OKEN Scanner

7. Psihotonice

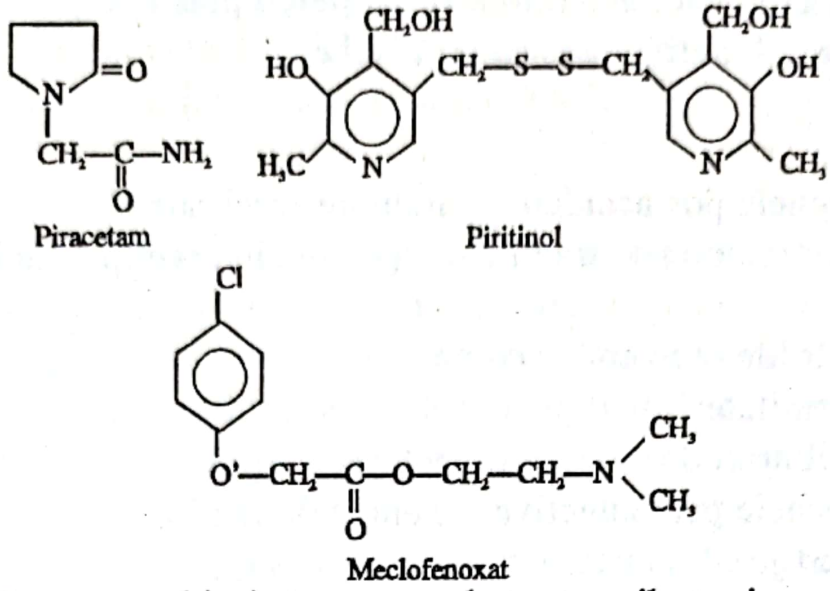


Fig. 170. Structura chimică a unor substanţe psihotonice

Psihotonicele, numite şi nootrope, neurotrope, neurodinamice sau activatoare ale metabolismului cerebral, sunt reprezentate de medicamente diferite ca structură chimică, dar cu acţiune comună de ameliorare a funcţiilor asociative şi integrative ale SNC, mai ales atunci când acestea sunt tulburate prin procese hipoxice, toxice, traumatice sau involutive, în cazul unor suferinţe cerebrale acute sau cronice. Aceste medicamente au acţiune slabă psihostimulatorie. Dozele mari pot provoca fenomene de excitaţie corticală. Eficienţa terapeutică poate fi considerată modestă.

Mecanismul de acţiune nu este pe deplin elucidat.

* **Piracetam** (Pyramem®, Nootropyl®, Gabacet®, Piracetam(+)) este un derivat ciclizat al GABA, 2-oxi-1-pirolidin-acetamidă.

Piracetamul activează şi protejează celulele cerebrale faţă de diferiţi factori agresivi. Această substanţă facilitează transferul de informaţii la nivelul emisferelor cerebrale. A fost semnalată o creştere a activităţii sistemelor cholinergice, serotoninergice şi catecholaminergice din SNC. Piracetamul stimulează metabolismul cerebral şi utilizarea glucozei, menţine producerea de ATP în absenţa oxigenului şi măreşte turnoverul ATP, facilitează sinteza fosfolipidelor, a ARN şi a poliribozomilor.încondiţii de ischemie şi hipoxie are efect protector şi de refacere, acţionând ca reglator al

Scanned with OKEN Scanner

metabolismului oxidativ. Se pare că intervine şi în sensul ameliorării circulaţiei locale, determinând creşterea plasticităţii eritrocitelor şi diminuarea hiperagregabilităţii plachetare.

Indicaţii:

- sechele postaccidente vasculare cerebrale;
- sindroame posttraumatice şi după intervenţii neurochirurgicale;
- stări de precomă şi comă;
- senilitate;
- tulburări de comportament în epilepsie;
- sechele psihoafective ale encefalopatiilor;
- vertije;
- tulburări neuropsihice ale alcoolismului cronic;
- sindrom de abstinenţă la alcoolici, delirium tremens;
- întârziere psihică, tulburări de comportament şi adaptare la copii.

Contraindicaţii: primul trimestru de sarcină. Se recomandă prudenţă la epileptici şi în insuficienţa renală.

La bolnavii cu insuficienţă renală severă trebuie folosit cu prudenţă (se scad dozele, în funcţie de gradul insuficienţei renale).

Efecte adverse:

- rar, la începutul tratamentului, agitaţie şi nelinişte;
- la bolnavii cu demenţă organică s-au semnalat stări de agresivitate şi excitaţie sexuală;
- la copiii epileptici, poate micşora pragul convulsiv, deşi ameliorează tulburările de comportament.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub formă de comprimate de 400 mg, pentru administrare pe cale orală şi sub formă de soluţie injectabilă, în fiole, cu 1 g/5 ml.

Se administrează în mod obişnuit pe cale orală. În cazurile cronice tratamentul poate fi început cu doze mari: 1,2-1,6 g x 3/zi, câteva zile, continuând cu doze de întreţinere de 800 mg x 3/zi, timp de cel puţin 4-6 săptămâni. În cazurile acute grave, se

Scanned with OKEN Scanner

foloseşte administrarea injectabilă, i.v. lent sau în perfuzie, câte 3 g/zi (la nevoie se poate creşte doza până la 12 g). Se poate administra şi pe cale i.m., câte 1 g x 3/zi. La copii se administrează pe cale orală, 50 mg/kgc/zi, fără a depăşi 400 mg x 3/zi.

* **Piritinolul** (Enerbol®, Encephabol®, Pyrithioxin®, Piritinol(+)) este un compus înrudit chimic cu Piridoxina (Vitamina B_6). Substanţa are acţiune protectoare asupra ţesutului cerebral, stimulează metabolismul neuronal; poate atenua deficitul de memorie şi atenţie, creşte rezistenţa la oboseala psihică.

Mecanismul de acţiune nu este pe deplin elucidat. Se pare că facilitează trecerea glucozei prin bariera hematoencefalică şi creşte utilizarea acesteia de către neuroni.

Indicaţii:

- ATS cerebrală;
- astenie psihică, tendinţe depresive;
- sindroame funcţionale posttraumatisme cerebrale;
- stări postanoxie cerebrală;
- encefalite;
- accidente vasculare cerebrale;
- intoxicaţii;
- întârziere psihomotorie, tulburări de comportament, instabilitate psihică şi psihomotorie la copii.

Efecte adverse:

- rar, iritabilitate;
- anxietate;
- insomnie;
- cefalee;
- arsuri epigastrice, greţuri;
- erupţii cutanate;
- foarte rar, agranulocitoză, proteinurie;
- la bolnavii cu poliartrită reumatoidă se poate dezvolta, uneori, o erupţie cutanată buloasă (se întrerupe tratamentul).

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub formă de drajeuri conţinând Piritinol clorhidric 100 mg. Se administrează pe cale orală, 200 mg x 3/zi, la adult şi 50-300 mg/zi, la copii (în funcţie de vârstă), timp de cel puţin 6-8 săptămâni.

* **Meclofenoxatul** (Centrophenoxine®, Lucidril®, Helfergin®, Meclofenoxat(+)) cuprinde în moleculă acid p-clorfenoxiacetic (o auxină, factor de creştere şi reglator metabolic la plante), cuplat cu dimetil-aminoetanol (un precursor metabolic al acetilcholinei). Are efecte de stimulare şi reglare a metabolismului SNC. Provoacă vasodilataţie cerebrală prelungită, electiv la nivelul substanţei cenuşii. Dozele mici provoacă o senzaţie subiectivă de creştere a activităţii psihice şi motorii şi micşorează senzaţia de oboseală. La bătrâni poate ameliora procesul de memorizare. Dozele mari stimulează respiraţia.

Mecanismul de acţiune nu este pe deplin elucidat. Se consideră că efectele nervos-centrale ale Meclofenoxatului se datoresc creşterii rezistenţei la hipoxie şi favorizării metabolismului energetic global al neuronilor.

Indicaţii:

- ca medicaţie adjuvantă, în: stările de obnubilare (după traumatisme, intervenţii chirurgicale, accidente cerebro-vasculare), stări comatoase, confuzie mintală, *delirium tremens*, tulburări de memorie, surmenaj, în anesteziologie, (antagonizează deprimarea respiratorie, grăbind trezirea, atenuând tremorul, care urmează neuroleptanalgeziei şi contracturile produse de Ketamină);
- anoxie la nou-născut;
- întârziere psihosomatică la copii;
- sechele postencefalitice;
- tulburări endocrine prin dereglare hipotalamo-hipofizară.

Reacţii adverse:

- rareori iritabilitate, insomnie (ultima doză se administrează la ora 16) sau oboseală;
- uneori iritaţia venei injectate;

Scanned with OKEN Scanner

Preparate, Mod de administrare, Doze.

Se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg şi sub formă de pulbere de Meclofenoxat clorhidric în flacoane de 250 mg, pentru prepararea de soluţie injectabilă.

Se administrează pe cale orală, 600-1200 mg/zi la adult şi 200-600 mg/zi la copil (fracţionat în 2 doze, cu apă, una la masa de dimineaţă, alta la masa de prânz). Durata tratamentului trebuie să fie de cel puţin 4-8 săptămâni. În cazurile acute şi în anesteziologie se administrează pe cale i.v. lent (2ml/minut) sau în perfuzie, 1-3 g/zi.

8. ß-blocante selective şi neselective cu şi fără activitate intrinsecă utilizate în psihiatrie şi neurologie:

Ipoteze asupra mecanismelor de acţiune prin care ß-blocantele intervin în ameliorarea bolilor psihice:

a. Unele studii biochimice şi farmacologice au arătat că antagoniştii ß-adrenergici nu acţionează ca neurolepticele convenţionale, prin antagonizarea receptorilor dopaminergici. Ei nu cresc nivelele prolactinei plasmatice (ceea ce este o caracteristică a medicamentelor neuroleptice), ci chiar se constată o scădere a prolactinei plasmatice după folosirea Propranolol-ului.

b. Un mecanism posibil incriminat ar fi blocada receptorilor ßcentrali, stabilizare membranară specifică şi intricarea cu posibila proprietate de blocare a serotoninei. Ar fi interesant de studiat efectul antagoniştilor serotoninergici în tratamentul maniei.

c. Asocierea unui neuroleptic (Clorpromazină) cu un antagonist ß în tratamentul schizofreniei ar determina o interacţiune de ordin farmacocinetic cu avantaj terapeutic: clorpromazina poate inhiba metabolismul Propranolol-ului la om (Vestal şi colab., 1977).

Indicaţii:

a. în anxietate:

- Propranololul (Gottschalk şi colab., 1974; Becker, 1976);
- Oxprenololul (Gaind şi colab., 1975; James şi colab., 1977; Num, 1977);

Scanned with OKEN Scanner

- Sotalolul (Tyrer şi Lader, 1972);
- Metoprololul (Heidbreder şi colab., 1978).

Aceste ß-blocante pot fi folosite ca adjuvante ale tratamentului cu benzodiazepine.

b. în abuzul de medicamente şi drogodependenţa:

Propranololul este folosit în:
- sindromul de abstinenţă la alcoolici;
- addicţia la opiacee (probabil);
- menţinerea sub control a reacţiilor adverse la abuzul de halucinogene.

c. tremorul (tremor + anxietate; din tireotoxicoze, din timpul terapiei cu litiu; tremorul esenţial benign; tremorul din boala Parkinson):
- Propranololul (Young şi colab., 1975);
- Sotalolul;
- Atenololul (Jefferson şi colab., 1979).

d. în schizofrenie şi manie:
- Propranololul (în schizofrenia neasociată cu porfirie); asociat cu Flupenthixol sau cu Clorpromazina, prezintă eficienţă mai mare (Lindstrom şi Persson, 1980, respectiv Yorkston şi colab., 1977); Von Zersson îl recomandă în terapia maniei (1976);
- Oxprenololul (în schizofrenie şi manie) (Wolk şi colab., 1972, respectiv, Degwitz, 1971 şi Volk şi colab., 1972).

Efecte secundare:
- insomnii;
- coşmaruri;
- halucinaţii vizuale şi tactile;
- dezorientare;
- sindromul cerebral acut (Stephen, 1966).

Unii autori raportează după utilizarea Propranolol-ului la pacienţii cu schizofrenie, manifestarea paradoxală a "psihozei la Propranolol" cu halucinaţii auditive (Frazer şi Carr, 1976), dezorientare şi paranoie (Peters şi colab., 1978).

Prima demonstraţie biochimică a existenţei receptorului ß la nivelul SNC la om, a fost făcută de către Kakiuchi şi Pall, în 1968. Predomină tipul $ß_1$ sau un amestec al celor două tipuri. Majoritatea sunt localizaţi presinaptic, predominant la nivel cerebelos

Scanned with OKEN Scanner

(Straughan şi colab., în 1968, evidenţiază receptorul ßd.p.d.v. electrofiziologic, pe creier de pisică).

9. Imunostimulatoare în schizofrenie

Una dintre ipotezele privind mecanismul patogenic al schizofreniei este reprezentată de teoria autoimună. Conform acestei teorii, s-au încercat tratamente cu Levamisol (Decaris®) în schizofrenie (indiferent de forma clinică). Au fost obţinute ameliorări ale stării clinice, precum şi scăderea nivelelor limfocitelor Ts, care cresc în schizofrenie. În schimb, după administrarea Levamisolului, se constată şi o creştere a nivelelor complexelor imune circulante. Acest aspect este dezavantajos, dacă se ia în considerare teoria autoimună în schizofrenie. Controversele asupra acestui aspect al tratamentului în schizofrenie nu sunt încă elucidate.

MODIFICATORI AI STĂRII PSIHICE CONSUMAŢI ÎN SCOPURI NEMEDICALE (EUFORIZANTE ŞI PSIHOTOMIMETICE)

Din cele mai vechi timpuri, omul normal a încercat să-şi îndepărteze stările psihice şi reacţiile afective neplăcute, cum ar fi tristeţea, frica sau anxietatea, tensiunea psihică, sentimentul de frustrare, de singurătate ş.a., ca şi deficienţele care îl împiedicau să stabilească legături afective şi relaţii normale de convieţuire cu cei din jur (irascibilitate, agresivitate, violenţă, timiditate exagerată etc.). Totodată a căutat să-şi asigure cât mai des o stare psihică plăcută (confort psihic, bună dispoziţie, optimism) favorabilă desfăşurării activităţii şi bunelor contacte afective cu ceilalţi oameni.

În evoluţia lor, societăţile au creat, instinctiv sau conştient, mijloace pentru realizarea acestor deziderate, o psihoprofilaxie şi o psihoterapie empirică, impunând, ca norme de viaţă socială, întâlni-

Scanned with OKEN Scanner

ri, jocuri şi dansuri, petreceri şi ceremonii, dintre care unele ocazionale (în legătură cu evenimentele familiare), iar altele cu o desfăşurare periodică regulată, în zilele de sărbătoare. Omul şi-a căutat mereu puncte de sprijin în forţe supranaturale ipotetice, apărând diferite religii, sisteme filosofice şi forme superioare de artă, cu important potenţial de reechilibrare şi de tensionare psihică, ca: literatura, muzica, teatrul, cinematograful ş.a.

Alături de mijloacele amintite, tot din cele mai vechi timpuri, în această problemă vitală a păstrării echilibrului şi tonusului afectiv, omul a folosit, în paralel sau simultan, o serie de agenţi farmacologici mai întâi sub formă brută şi apoi purificaţi şi, mai recent, o gamă tot mai largă de produşi de sinteză. Apelul la mijloacele farmacologice consumate în scop nemedical, în special pentru obţinerea stării de euforie, în doze pe care şi le alege însuşi utilizatorul, este grevat de mari pericole: apariţia dependenţei (dorinţa şi apoi nevoia ca starea de euforie să devină o stare permanentă, menţinerea acestei stări devenind principala preocupare sau chiar unica raţiune de existenţă), depersonalizarea, instalarea sindromului de amotivare şi alte tulburări psihice, la care se pot adăuga leziuni neurologice, leziuni în alte organe şi sisteme, precum şi efecte toxice acute cu consecinţe letale. Efectele adverse ale euforizantelor şi psihotomimeticelor, aduc enorme pagube materiale (distrugeri de bunuri, pierderi de ore de muncă), pierderi de vieţi omeneşti (accidente, crime, sinucideri, mortalitate crescută), influenţe negative asupra vieţii sociale prin destrămarea familiilor, prin conflictele şi actele antisociale ce le determină ş.a.

Clasificarea euforizantelor şi psihotomimeticelor

A. Euforizante

1. Producătoare de dependenţă fizică:
   - 1.1. Alcoolul etilic şi băuturile alcoolice
   - 1.2. Opioizii naturali şi de sinteză
   - 1.3. Sedative - hipnotice:
   - Barbiturice
   - Nebarbiturice:

* Gluthetimide

Scanned with OKEN Scanner

* Methyprylona
* Metaqualona
* Cloral hidrat
* Paraldehidă

1.4. Anxiolitice:

* Meprobamat
* Benzodiazepine

2. Neproducătoare de dependenţă fizică:

2.1. Stimulante:

* Cafeina, tutunul
* Cocaina şi Amfetaminele

2.2. Inhalante:

* Anestezice gazoase şi volatile
* Solvenţi industriali (hidrocarburi halogenate şi nehalogenate): benzen, toluen, benzină, adeziv, lichid de frână, thinner şi soluţii pentru îndepărtarea vopselelor, acetonă, tricloretilen, cloroform, tetraclorură de carbon, alcool izopropilic ş.a.

B. Psihotomimetice

1.a) Grupul LSD şi compuşi înrudiţi:

* Dimetiltriptamina
* Dietiltriptamina
* Dipropiltriptamina
* Para-clor-fenilalanina

b) Mescalina şi compuşi înrudiţi

c) Psilocibina şi compuşi înrudiţi

2. Halucinogene delirante:

- Anticholinergice naturale şi de sinteză

3. Phenciclidina (PCP)

4. Alcaloizi din harmala (Harmalină)

5. Marijuana, Haşişul, THC (tetrahidrocanabinol)

Aceste substanţe sunt împărţite, în funcţie de acţiunea predominantă în euforizante şi psihotomimetice, dar este de la sine înţeles că nimeni nu consumă în mod voluntar şi cronic, substanţe ce modifică dispoziţia afectivă, decât dacă ele îi dau senzaţia unei stări mai plăcute, deci au într-un fel sau altul un efect euforizant.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări psihotice, între care şi halucinaţiile, pot fi produse de toate aceste substanţe în funcţie de doză şi durata consumării lor, dar psihotomimetice sunt considerate numai cele ce manifestă asemenea efecte de la prima administrare.

A. Euforizante

1. Euforizante care produc dependenţă fizică

1.1. Alcoolul şi băuturile alcoolice

Pe plan mondial, pagubele produse prin consumul lor depăşesc pe cele provocate de toate celelalte euforizante şi psihotomimetice luate la un loc. Cei ce consumă alcool în doze moderate, cu regularitate sau la ocaziile statornicite în viaţa socială, îl folosesc în primul rând pentru efectul euforizant. Alcoolicii care îl consumă în cantităţi mari, urmăresc mai ales efectul anxiolitic - tranchilizant. Alcoolul este acceptat de majoritatea societăţilor umane, cu excepţia celor islamice şi a câtorva grupuri restrânse. Majoritatea consumatorilor îl folosesc (cu regularitate sau ocazional) în doze mici, sau ocazional în doze mari, ceea ce nu determină efecte importante asupra sănătăţii sau capacităţii lor de muncă, dar cei ce îl consumă cu regularitate în doze mari, au nevoie de mulţi ani pentru a decădea sub aspect fizic şi profesional.

Alcoolul etilic (etanol) este un lichid incolor, volatil, inflamabil. Are întrebuinţări multiple în industrie şi în medicină. Ca agent terapeutic are o importanţă redusă. Interesul deosebit îl prezintă din punct de vedere toxicologic, alcoolismul cronic constituind o problemă socială deosebită.

Farmacocinetică:

Odată ingerat, alcoolul se absoarbe rapid în stomac şi intestinul subţire. Concentraţia maximă în sânge este atinsă în mai puţin de o oră dacă stomacul este gol. Difuzează rapid în toate ţesuturile, cea mai mare cantitate acumulându-se în creier; în ordine descrescândă se mai concentrează în plămâni, splină, rinichi. Cantitatea acumulată în ficat este greu de apreciat, deoarece la acest nivel se produce şi biotransformarea alcoolului. La nivelul microsomilor hepatici, sub influenţa alcool-hidrogenazei, având drept cofactor nico-

Scanned with OKEN Scanner

tinamid-adenin-dinucleotidul (NAD), etanolul este transformat în acetaldehidă, iar NAD în NADH. In continuare, la nivelul mitocondriilor, sub influenţa enzimei acetaldehid-dehidrogenaza, al cărei cofactor este NADH, acetaldehida este transformată în acetat, care apoi intră în ciclul lui Krebs, fiind degradat până la CO_2 şi H_2O.

Alcoolul etilic mai este degradat şi prin alte căi secundare: una mediată de oxidaza microsomală, iar alta mediată de catalază, ajungând tot la stadiul de acetaldehidă. Ficatul are o capacitate limitată de metabolizare, la un adult ritmul fiind de maximum 8-10 g alcool/oră.

Toxicitatea alcoolului este diferită, după cum este vorba de intoxicaţie acută şi cronică. Moartea survine la o concentraţie sanguină de 5 % .În intoxicaţia acută, alcoolul se comportă ca un deprimant al SNC, putând induce toate stadiile anesteziei. Simptomatologia este legată de gradul de alcoolemie.

Intoxicaţia cronică cu alcool, sau alcoolismul cronic, se datoreşte, cel mai adesea, abuzului de băuturi alcoolice. Ingestia cronică de alcool duce la obişnuinţă şi dependenţă psihică şi fizică. În caz de întrerupere bruscă a băuturilor alcoolice, se declanşează sindromul de abstinenţă, care se poate manifesta prin tremurături, covulsii şi *delirium tremens*.

La nivelul SNC, consumul cronic de alcool induce toleranţă şi dependenţă psihică. Consumul acut şi cronic, conduce adesea la tulburări ale memoriei. În consumul cronic apar tulburări neurologice, care încep prin parestezii distale ale membrelor, şi care, adăugate carenţelor cronice alimentare şi vitaminice, în special de grup B, conturează tabloul clinic al neuropatiei periferice.

Sindromul Wernicke-Korsakoff este o entitate importantă, deşi rar întâlnită, caracterizată prin paralizii ale muşculaturii extrinseci a globului ocular, ataxie şi tuburări psihice cu amnezie şi alterarea memoriei.

La nivel hematologic, anemia este cea mai importantă tulburare legată de deficitul de acid folic, ca rezultat al consumului cronic de alcool. O altă explicaţie privind apariţia anemiilor la alcoolici este reprezentată de sângerările gastrice, deşi, la aceşti pacienţi a fost remarcată şi apariţia anemiei sideroblastice. La consumatorii cronici se pot întâlni şi sindroame hemolitice, unele asociate cu hiperlipidemie şi boli hepatice severe. Alcoolul inhibă direct pro-

Scanned with OKEN Scanner

liferarea celulară a tuturor elementelor din măduva osoasă producând anomalii ale plachetelor şi leucocitelor, efecte care au drept consecinţă afectarea hemostazei şi o creştere a frecvenţei infecţiilor la aceste persoane.

La nivel digestiv, alcoolicii prezintă în mod obişnuit, o inflamaţie cronică a faringelui, laringelui şi mucoasei gastrice prin acţiunea iritantă a alcoolului. Ingestia de alcool stimulează secreţia gastrică şi pancreatică, alterând barierele mucoase, crescând riscul gastritelor şi pancreatitelor, a sângerărilor acute gastro-intestinale. La nivelul intestinului subţire, acţiunea alcoolului produce malabsorbţie vitaminică, în special pentru cele hidrosolubile, inducând diaree, pierdere ponderală şi, uneori, sindroame severe de deficit nutriţional. Favorizează degenerescenţa grasă a ficatului, hepatita cronică alcoolică şi, în final, ciroza hepatică, care poate fi cauză de deces.

La nivelul sistemului cardio-vascular, alcoolul acţionează direct asupra cordului determinând cardiomiopatii, aritmii (asociate atât consumului "social" cât şi sindromului de abstinenţă) care pot reflecta fie hipokaliemie, fie alterarea metabolismului magneziului. Sincopa, ca şi moartea subită, pot fi datorate acestor aritmii. In mod paradoxal, incidenţa bolilor coronariene este mai scăzută în consumul moderat de alcool, decât în cazul abstinenţei totale. Consumul de alcool creşte nivelul plasmatic al HDL_3 (fracţie lipoproteică cu densitate mare). Deşi HDL_2, care are densitate scăzută, este epidemiologic asociată cu reducerea riscului de boli cardiace, nu s-a demonstrat că HDL_3 ar fi implicat direct în creşterea incidenţei acestora. În cazul bolilor hepatice asociate consumului de alcool, fracţia HDL scade. Semnificaţia clinică a acestui efect nu este pe deplin elucidată.

La nivelul sistemului endocrin, dereglarea balanţei hormonilor steroizi determină ginecomastie şi atrofie testiculară, la pacienţii cu ciroză alcoolică, dar şi la cei cu afectare hepatică minoră. Dezechilibrul hormonal, la femeile consumatoare de alcool, creşte riscul îmbolnăvirilor hepatice, comparativ cu bărbaţii alcoolici. Afectarea sistemului endocrin se însoţeşte şi de perturbarea balanţei hidro-electrolitice şi minerale.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul sistemului imunitar, consumul cronic de alcool determină alterarea chemotaxiei granulocitelor, a răspunsului limfocitelor la mitogeni, a numărului de celule T, a activităţii celulelor NK şi nivelului factorilor de necroză tumorală. Chiar şi o singură doză de etanol poate determina unul din efectele de mai sus.

Consumul cronic de alcool poate creşte riscul apariţiei cancerului bucal, faringian, laringian şi hepatic, studii recente sugerând şi creşterea incidenţei cancerului mamar. Totuşi, alcoolul, prin el însuşi, nu s-a dovedit a fi un factor carcinogen, în experienţele efectuate, dar băuturile alcoolice posedă potenţial carcinogen prin alterarea funcţiilor hepatice.

Tratamentul intoxicaţiei cronice cu alcool constă în :

- suprimarea consumului de băuturi alcoolice;
- vitaminoterapie;
- tratament simptomatic;
- tratament specific care are ca obiective substituirea alcoolului cu un hipnotic-sedativ cu acţiune de lungă durată şi apoi reducerea treptată a dozei acestuia. Pentru aceasta se preferă Benzodiazepinele.

* **Disulfiram-ul** (Antabuse®) acţionează ca inhibitor al aldehid-dehidrogenazei. Disulfiramul ar interfera cu metabolismul alcoolului, oprindu-l la stadiul de aldehidă acetică, favorizând apariţia unei serii de tulburări cunoscute sub denumirea de "sindromul aldehidei acetice" cu vasodilataţie şi hipotensiune arterială, sudoraţii, dispnee, greaţă, vărsături, cefalee, apoi somn. La cantităţi mari de alcool, pot apare fenomene grave, colaps şi chiar moarte. Prin aceste manifestări se caută să se creeze reflexe condiţionate cu imprimarea senzaţiei de dezgust faţă de băuturile alcoolice la cei intoxicaţi.

Disulfiramul se prezintă sub formă de tablete de 250 şi 500 mg pentru administrare pe cale orală. Doza uzuală este de 250 mg/zi, seara, la culcare, băutura alcoolică administrându-se în cantităţi mici.

* **4-Metilpirazolul** (Fomepizole®), un compus cu statut de medicament "orfan", folosit ca antidot în intoxicaţiile cu metanol şi etilenglicol, este un posibil inhibitor al alcool-dehidrogenazei.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Opioizii naturali şi de sinteză

Agoniştii au potenţial addictiv ridicat, agoniştii -antagonişti îl au redus. Ca şi în cazul alcoolului, există consumatori ocazionali şi moderaţi, fumători de opium, care nu devin dependenţi şi consumatori ce evoluează repede spre addicţie. Dependenţii care îşi procură cu uşurinţă opiaceul şi nu sunt confruntaţi cu probleme materiale, pot rămâne productivi şi nu prezintă leziuni toxice decelabile. În scop euforizant, opiaceele sunt de obicei injectate i.v., producând o senzaţie comparabilă cu orgasmul, urmată de euforie, linişte sufletască şi somnolenţă. Morfinomanii, cât timp se află sub influenţa drogului sunt lipsiţi de impulsivitate şi nu comit acte antisociale. Acestea sunt comise sub imperiul fricii, atunci când nu-şi pot procura drogul sau banii necesari.

Sindromul de abstinenţă începe cu simptome de excitaţie simpatică ca: lăcrimare, rinoree, transpiraţie, căscat, apoi senzaţie de slăbiciune, insomnie, frisoane, greţuri, diaree, dureri musculare, mişcări involuntare, hiperpnee, ascensiune termică, HTA. Pierderile de lichide pot duce la colaps cardio-vascular mortal. (Pentru terapie, vezi capitolul "Analgetice opioide").

Mecanismul dezvoltării toleranţei şi a dependenţei psihice nu este legat de factori farmacocinetici, dar răspunsul adaptativ celular este asociat cu modificări legate de fluxul ionilor de Ca^{2+}, inhibarea adenil-ciclazei sau sintezele de proteine G.

Folosirea cronică şi toleranţa la opioizi este asociată cu o creştere a conţinutului intracelular de Ca^{2+} spre deosebire de consumul "acut" de opioizi, care determină o scădere a Ca2+ intracelular. Efectul pare să fie legat de o modificare a capacităţii receptorului de a se asocia cu proteina G de cuplaj, nivel crescut de proteine G şi o suprareglare a sistemului AMP ciclic. In plus, numărul receptorilor poate fi redus prin internalizare şi prin scăderea sintezelor.

1.3. Sedativele hipnotice au efecte farmacologice similare cu ale alcoolului. Numărul celor care le consumă petru efectul lor euforizant nu este cunoscut. Provoacă dependenţă fizică, sindromul de abstinenţă este similar cu cel din alcoolism, dar crizele convulsive generalizate sunt mai frecvente şi pot lua aspect de status epilepticus. Metaqualona se deosebeşte prin faptul că, la doze mari, pro-

Scanned with OKEN Scanner

voacă agitaţie, convulsii, edem pulmonar. Pentobarbitalul şi Metaqualonula au potenţial addictiv puternic, Glutetimida moderat, Fenobarbitalul, Cloral-hidratul şi Benzodiazepinele slab.

1.4. Anxiolitice au potenţial addictiv redus, dar provoacă dependenţă fizică. Sindromul de abstinenţă evoluează cu crize convulsive generalizate, care la meprobamat apar la 24-48 ore de la oprirea administrării, la clordiazepoxid uneori după o săptămână. (Pentru detalii vezi capitolul "Sedative-hipnotice").

2. Euforizante care nu produc dependenţă fizică

2.1. Stimulante:

* **Cafeina** (detalii sunt prezentate la capitolele "Medicaţia bolilor psihice" şi "Substanţe cu acţiune pe musculatura netedă").

* **Tutunul.**

Nicotina este repede absorbită prin tractul respirator, mucoasa bucală şi piele. Fiind o bază puternică, absorbţia gastrică este minimă, dacă pH-ul nu este crescut. Doza letală este în jur de 60 mg, iar o ţigară conţine 20-30 mg de nicotină. Totuşi, moartea nu se produce, datorită evacuării tutunului prin vărsăturile de natură centrală provocate de cantitatea iniţială de nicotină absorbită. Apariţia fenomenelor de intoxicaţie este rapidă şi se traduce prin greţuri, vărsături, salivaţie, dureri abdominale, diaree, transpiraţii reci, cefalee, ameţeli, tulburări de vedere şi auz, colaps, convulsii terminale. Moartea se produce prin insuficienţă respiratorie datorată paraliziei muşchilor respiratori. Tratamentul este general nespecific şi de susţinere, cu respiraţie artificială, oxigen, terapia şocului.

* **Cocaina.**

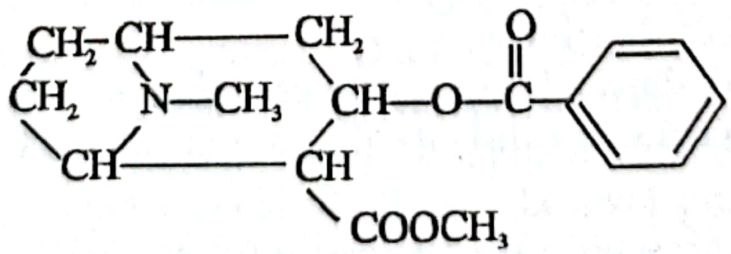


Fig. 171. Cocaina

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de celelalte euforizante, nu produce dependenţă fizică, nici obişnuinţă, dar dependenţa psihică este puternică. Provoacă o stare de excitaţie euforică, cu senzaţie subiectivă de mare capacitate mintală şi fizică, uneori senzaţie de orgasm. Dorinţa sexuală este puternică. La administrare prelungită şi doze mari, apar halucinaţii vizuale, auditive, tactile, delir organizat, aritmii cardiace, dureri abdominale, vărsături, convulsii, paralizie bulbară.

*** Amfetaminele**

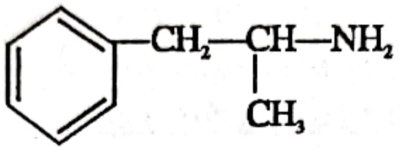


Fig. 172. Amfetamina

Nu produc dependenţă fizică, obişnuinţa poate urca consumul zilnic până la 10 g, intervalul dintre doza euforizantă şi cea psihotică este redusă. Administrarea prelungită de doze terapeutice blochează gândirea coerentă. La doze mari, se reduce acuitatea mintală, comportamentul este iraţional. După abuz de durată scurtă chiar, se instalează "psihoza amfetaminică", cu delir organizat, halucinaţii în condiţiile unei capacităţi de orientare şi ale unei percepţii senzoriale normale, creştere a presiunii arteriale, cu crize de HTA, uneori hemoragii cerebrale (pentru detalii, vezi capitolul "Medicaţia bolilor psihice").

2.2. Inhalantele provoacă euforie, cefalee, accentuarea orgasmului sexual.

Efecte toxice:

- glaucom;
- methemoglobinemii;
- hemoragii cerebrale;
- halucinaţii;
- tendinţa la aritmie.

Uneori, după inhalare, apare un impuls de fugă, urmat, după parcurgerea unei scurte distanţe, de o aritmie mortală.

Scanned with OKEN Scanner

B. Psihotomimeticele

1. LSD (Tartratul dietilamidei acidului D-Lisergic)

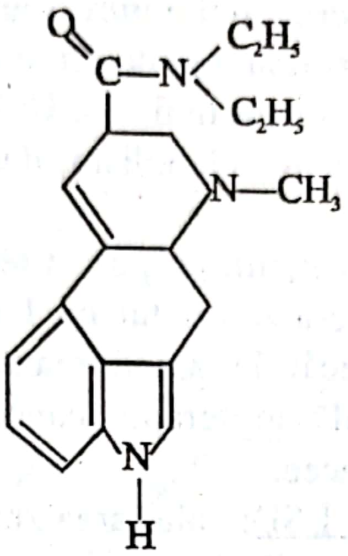


Fig. 173. Acid Lisergic

Nu produce dependenţă fizică; obişnuinţa face să se treacă rapid de la doze de 0,2-0,4 mg, la câteva mg. Efectele sunt neprevizibile, în funcţie de starea afectivă în momentul administrării. Dă sentimentul unei noi perspective asupra lumii, halucinaţii viu colorate; uneori apar stări confuzionale, reacţii disociative, nu mai poate fi controlată intensitatea reacţiilor afective ce apar. Sub imperiul halucinaţiilor şi delirului, se produc accidente mortale sau crime. După administrare unică, simptomele pot reveni după zile sau luni, după administrări repetate, modificările se menţin şi între administrări sau după încetarea lor.

LSD este un produs de semisinteză. Este înrudit cu alcaloizii de Ergot.

Mecanism de acţiune.

LSD este agonist pentru receptorii dopaminergici, stimulează musculatura netedă uterină, este antagonist pe receptorii 5-HT_2 şi nu are acţiune pe α-receptori. LSD a fost utilizat iniţial în laborator ca un posibil antagonist periferic al receptorilor 5-HT_2. Ulterior, s-a demonstrat că efectele sale asupra comportamentului s-ar explica prin acţiunea asupra receptorilor 5-HT_2 la nivel prejoncţional în SNC. O ipoteză recentă consideră că LSD acţionează pe receptorii serotoninergici presinaptici, inhibând eliberarea 5-HT. Descreşterea

turnover-ului serotoninei este manifestată în creşterea concentraţiei cerebrale de serotonină şi scăderea concentraţiei metabolitului său major, acidul 5-hidroxiindolacetic.

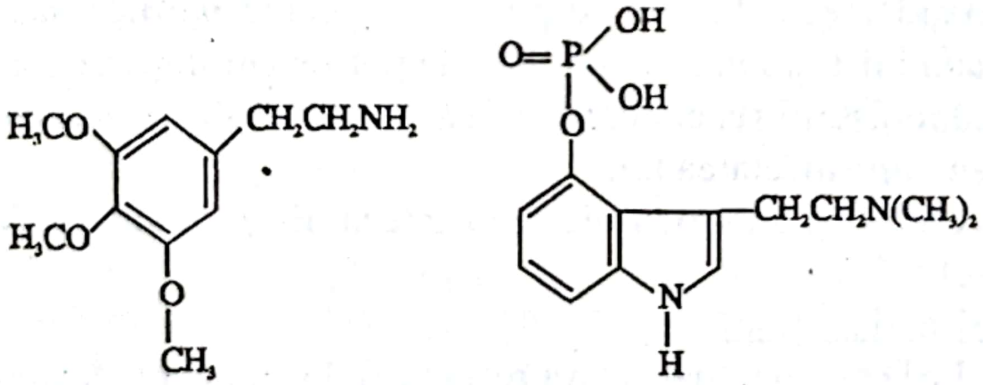
Nu a fost descoperită nici o indicaţie clinică valoroasă pentru LSD. În schimb, determină efecte dramatice asupra psihicului, efecte care au fost menţionate mai sus. Unii autori au sugerat utilizarea LSD ca terapie pentru alcoolism, dar beneficiul terapeutic a fost foarte scăzut.

LSD a fost, de asemeni, propus în terapia schizofreniilor şi a stărilor depresive, dar s-a constatat că LSD mai mult agravează aceste boli psihice, decât le ameliorează. Nu s-a elucidat încă folosirea sau nu a LSD în terapia cancerului, pentru a scădea efectele produse de opiacee.

Efecte secundare ale LSD: alterarea memoriei, dificultate în gândire, scăderea puterii de judecată, alterarea psihică.

Fiziologic, LSD produce o "supraactivitate" a SN simpatic şi a SNC, cu: dilatarea pupilei, creşterea frecvenţei cordului, creşterea medie a TA, tremor, stare de suprasolicitare a "vigilenţei" ("stare de alertă continuă"). Efectul LSD apare după administrare orală sau parenterală.

Mescalina şi Psilocybina



Mescalina Psilocybina

Fig. 174. Mescalina. Psilocybina

La doze echivalente, au aceleaşi efecte ca LSD. Efectele apar destul de repede după administrare, dar durata lor variază în funcţie de doză şi este, în mod obişnuit de câteva ore. Efectele depind de personalitatea individului şi circumstanţele în care este luat

Scanned with OKEN Scanner

medicamentul. De asemenea, este tipic "efectul ondulant" (creştere-descreştere-creştere etc.).

2. Halucinogene delirante: anticholinergice naturale şi sintetice (Scopolamina).

3. Phenciclidina

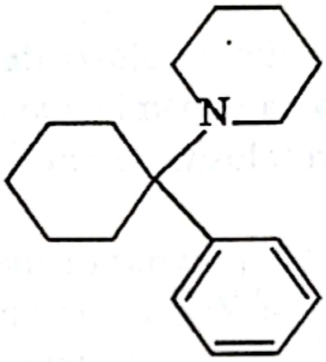


Fig. 175. Phenciclidina

Este un produs de sinteză cu structură fenil-ciclo-hexil-aminică. Efectul primar este cel halucinogen. Iniţial, a fost inclusă în categoria medicamentelor folosite pentru producerea anesteziei "disociative" (1957). Au fost notate însă efecte halucinogene în timpul anesteziei. Medicamentul a fost scos din uzul uman, fiind folosit doar în practica veterinară, sub numele de Sernylan® ("hog drug"). Un omolog al Phenciclidinei, Ketamina, a înlocuit medicamentul iniţial în producerea anesteziei disociate.

Phenciclidina se foloseşte pe scară largă ca halucinogen, după 1970. Se poate administra pe cale orală, i.v. sau în ţigări (amestecată cu tutunul). Phenciclidina realizează cel mai bun "model de schizofrenie". Receptorii pentru Phenciclidină au fost izolaţi la nivel cerebral, sunt strâns înrudiţi, dar nu identici cu receptorii opioizi sigma. Acest medicament acţionează de asemenea ca un antagonist pe un subtip al receptorului NMDA (glutamat-receptorii). Unii autori sugerează că fenciclidina blochează captarea dopaminei.

Efecte asupra stării psihice:

- detaşare;

Scanned with OKEN Scanner

- dezorientare;
- imagine distorsionată a obiectelor, a propriului corp;
- scăderea sensibilităţii proprioceptive.

Efectele somatice includ:

- transpiraţii;
- nistagmus;
- creşterea frecvenţei cordului şi HTA.

Efectele sunt dependente de doză. Supradozarea este fatală (spre deosebire de LSD şi derivaţii săi).

4. Harmalina se obţine din alcaloizi de Harmala. Inhibă MAO, ceea ce ar creşte activitatea dopaminei şi a altor neurotransmiţători aminici. Este foarte puţin folosită de om.

5. Marijuana, Haşişul. Nu provoacă dependenţă fizică, obişnuinţa poate urca consumul la 5-600 g Haşiş lunar. Provoacă euforie, în companie stimulează râsul şi locvacitatea. În funcţie de dispoziţia individuală şi ambianţă, poate acţiona stimulant, afrodisiac sau sedativ. Uneori dă stări paranoide, reacţii psihotice acute. Consumul repetat duce repede la apatie şi sindrom amotivaţional. Raţionamentul suferă o deviere paranoidă. Consumatorii cronici devin psihotici, pentru o perioadă lungă de timp şi nu răspund la tratamentul cu neuroleptice. Decăderea psihică este asemănătoare cu cea provocată de hipnotice şi alte inhibitoare ale SNC. Se estimează că aproximativ 200-300 milioane de oameni utilizează Canabinolul sub diferite forme. Marijuana este un amestec de resturi vegetale din Cannabis sativa, care seamănă cu firele de iarbă, de unde şi numele ce i se dă "iarbă". Extragerea răşinii din plantele respective, duce la obţinerea unui produs mult mai puternic, cum este haşişul.

Trei cannabinoide majore cu acţiune psihică au fost găsite în Cannabis: cannabidiolul (CBD), delta 9-tetrahidrocannabinol (THC) şi cannabinolul (CBN).

Scanned with OKEN Scanner

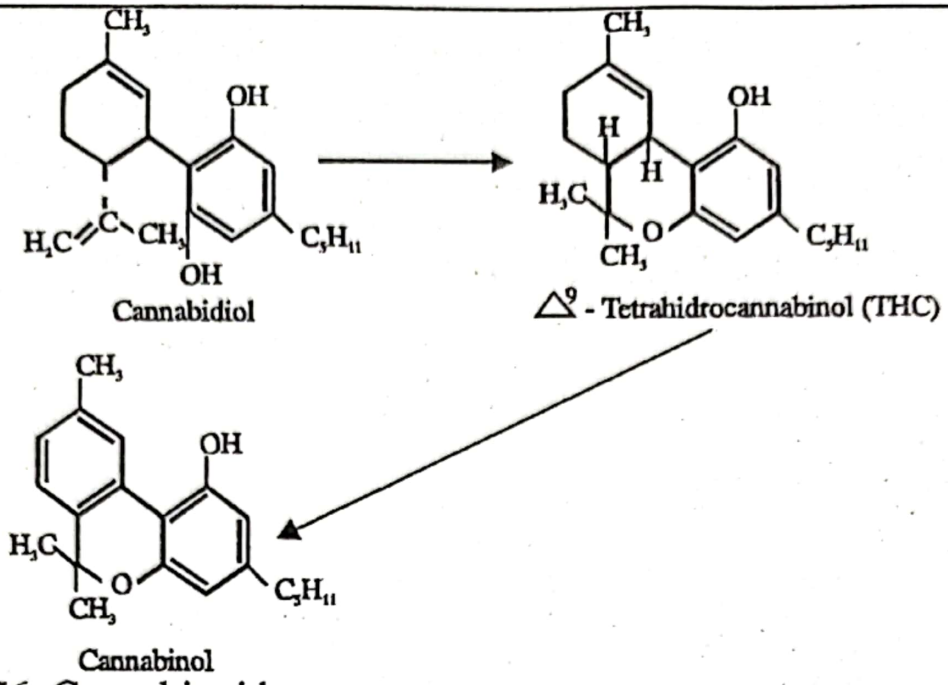


Fig. 176. Cannabinoide

Se preferă administrarea prin fumat. Se pot administra şi pe cale i.v. Au acţiune de lungă durată. THC este supus unei metabolizări puternice. Unul dintre metaboliţii săi este mult mai activ din medicamentul iniţial (11-OH THC). Medicamentul are o liposolubilitate înaltă. El este puternic sechestrat în compartimentele lipidice ale organismului, iar metaboliţii săi pot fi excretaţi după un timp mai mare de o săptămână, după administrarea unei singure doze. Totuşi, acumularea de THC nemodificat rămâne o problemă de elucidat.

Mecanism de acţiune: receptorii pentru cannabinoide se găsesc în concentraţii mari în substanţa nigra, globus pallidus, hipocampus, cerebel şi cortexul anterior. Afinitatea la aceşti receptori este limitată pentru cannabinoidele psihoactive. Administrarea în doze toxice determină creşterea frecvenţei pulsului şi înroşeşte conjunctiva.

Utilizări terapeutice

Se cercetează dacă au efect mai avantajos faţă de alte terapii, în tratamentul glaucomului.

Ameliorează greţurile, vărsăturile provocate de terapia anticanceroasă.

* **Dronabinol** (Marinol®) scade greţurile, vărsăturile şi este asociat numai cu o moderată scădere a efectelor mentale.

* **Levonantradol** este analgezic, ameliorează spasmul muscular şi, probabil, este un posibil anticonvulsivant.

Scrierea unui manual de farmacologie este deosebit de grea şi numai excepţional, în occident, se mai întâmplă ca o asemenea lucrare să fie realizată de un singur autor.

Volumul cunoştinţelor, ordonarea materialului în cadrul fiecărui capitol sunt asemănătoare celor adoptate de cele mai bune manuale aflate în prezent pe piaţa internaţională a cărţii medicale.

Aflând că "doamna lor" ar dori să publice un manual de farmacologie şi că este în căutarea mijloacelor de a-l publica la un preţ cât mai accesibil studenţilor, unii dintre foştii studenţi şi studente ale doamnei dr. Elena Cătălina Lupuşoru s-au oferit spontan să lucreze voluntar, în timpul liber, la editarea lucrării.

Îşi va atinge această carte scopul? Judecând după maxima lui Ghandi, va trebui să-l atingă. Iar dacă încerc să evaluez valoarea grupului de studenţi, mă simt îndreptăţit să cred mai departe în viitorul ţării mele.

Iaşi, martie 1994

Prof. Dr. ***SAVA DUMITRESCU***
Membru titular al Academiei de Ştiinţe Medicale

ISBN: 973-9146-60-0
973-9146-61-9 (vol. I)
973-9146-62-7 (vol. II)
973-9146-63-5 (vol. III)

Scanned with OKEN Scanner